

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Estancia media, mortalidad intrahospitalaria y reingresos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en España**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ramón Bover Freire**

Directores

**Francisco Javier Elola Somoza**

**Isidre Vilacosta**

**Carlos Macaya Miguel**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTANCIA MEDIA, MORTALIDAD  
INTRAHOSPITALARIA Y REINGRESOS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA  
EN ESPAÑA**

**Ramón Bover Freire**

**Madrid, 2015**





**ESTANCIA MEDIA, MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y  
REINGRESOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA EN ESPAÑA**

**Ramón Bover Freire**

**DIRECTORES:**

**DR. FRANCISCO JAVIER ELOLA SOMOZA**

**DR. ISIDRE VILACOSTA**

**DR. CARLOS MACAYA MIGUEL**



***A mis padres Jovita y Arturo***

***A mi hermano Arturo***

***A mi mujer Isabel***

***A mis tres hijos Isabel, David y Marcos***



## INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

**D. FRANCISCO JAVIER ELOLA SOMOZA**, Director de la Fundación Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria, **D. ISIDRE VILACOSTA**, Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos y Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid y **D. CARLOS MACAYA MIGUEL**, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid,

### CERTIFICAN:

Que D. Ramón Bover Freire, licenciado en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada *“ESTANCIA MEDIA, MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y REINGRESOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA EN ESPAÑA”* y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Madrid, a 30 de Septiembre de 2015.

**FRANCISCO JAVIER ELOLA SOMOZA**  
DNI 00261535-W

**ISIDRE VILACOSTA**  
DNI 78067975-H

**CARLOS MACAYA MIGUEL**  
DNI 41093737-M





## AGRADECIMIENTOS

---

*Hay muchas personas a las que debo agradecer la realización de esta Tesis Doctoral. Todas ellas han sido clave para que, finalmente, pudiera existir y llegar a buen puerto. Sin querer ser exhaustivo, deseo mencionar en las siguientes líneas a las más importantes.*

*A mis padres Jovita y Arturo, que me impulsaron y animaron a hacer la carrera de Medicina, profesión que he podido convertir en mi afición y mi pasión.*

*A mi mujer Isabel, por su cariño y su apoyo incondicional, por permitirme que el trabajo me robe tantas horas de nuestro tiempo, y por haberme dado a nuestros tres maravillosos hijos.*

*A Julián Pérez Villacastín, por introducirme en el apasionante campo de la insuficiencia cardíaca, y por saber apreciar de forma casi visionaria la importancia que tendría en el ámbito de la Cardiología.*

*A Isidre Vilacosta, Antonio Conde, Feliciano Pérez Casar, Ricardo Morales y Francisco Pérez Gómez, por ser mis maestros en la práctica clínica y en la investigación médica, por apoyarme siempre que lo he necesitado, y por haberme ofrecido un modelo a seguir tanto en lo profesional como en lo personal.*

*A Carlos Macaya y a todo el servicio de Cardiología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, tanto a aquellos en activo como a los ya retirados, por haberme enseñado a perseguir la excelencia y el valor humano en todo lo que hago.*

*A Carmen Olmos y a Javier Higuera, por su sonrisa permanente, por su compañerismo, y por ser como son. Difícilmente podría tener dos mejores compañeros de trabajo.*

*A Sagrario, Mónica, Marcos, Mikel y Alberto, por compartir conmigo la aventura del día a día, por su apoyo incondicional, y por su cariño.*

*A Javier Elola, por su incansable pasión por la gestión sanitaria que contagia a todos aquellos que le rodean, por la inspiración y la dirección de esta Tesis, y por su capacidad docente y de trabajo en equipo.*

*A Cristina Fernández, por sus inagotables conocimientos de estadística, por su capacidad de trabajo (mañana, tarde y noche), por su paciencia, y por su ayuda en la redacción de este manuscrito final.*

*A José Luis Bernal, por compartir y enseñar sus amplios conocimientos en investigación biosanitaria que han servido para mejorar la calidad de esta Tesis, y por la revisión del documento final.*

*A Marian Bas, por su espíritu de perseverancia y tenacidad, y por su apoyo casi maternal sin el que la realización de esta Tesis no hubiera sido posible.*

*Y a otras muchas personas que me ayudan, me apoyan y me animan, y que hacen posible que disfrute de mi trabajo y de mi familia cada día de mi vida.*

*A todos ellos: GRACIAS.*



**ESTANCIA MEDIA, MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y  
REINGRESOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA EN ESPAÑA**



## ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

---

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ARM: antagonista del receptor mineralcorticoide.

CC.AA.: Comunidades Autónomas.

CMBD: conjunto mínimo básico de datos.

Curvas COR: “ROC”, curvas de rendimiento diagnóstico.

DE: desviación estándar.

EAC: enfermedades del área del corazón.

ECG: electrocardiograma.

FE: fracción de eyección.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: insuficiencia cardiaca.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

ICA: insuficiencia cardiaca aguda.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

NYHA: New York Heart Association.

OR: odds ratio.

RAMER: razón de mortalidad intrahospitalaria estandarizada por riesgo.

RARER: razón de reingreso estandarizada por riesgo.

RIC: rango intercuartil.

RRR: reducción del riesgo relativo.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TC: tomografía computerizada.

UCE: unidad de corta estancia.

URG: servicio de urgencias.





# ÍNDICE

---

1. RESUMEN .....	Pág. 20
2. SUMMARY .....	Pág. 33
3. INTRODUCCIÓN .....	Pág. 45
- Definición .....	Pág. 46
- Terminología y clasificación .....	Pág. 46
- Epidemiología .....	Pág. 49
- Etiología .....	Pág. 53
- Fundamentos fisiopatológicos .....	Pág. 54
- Criterios diagnósticos .....	Pág. 55
- Tratamiento .....	Pág. 66
- Comorbilidades .....	Pág. 85
- Evolución clínica y pronóstico .....	Pág. 86
- Unidades de insuficiencia cardiaca .....	Pág. 89
4. HIPÓTESIS .....	Pág. 96
5. OBJETIVOS .....	Pág. 100
6. MÉTODOS .....	Pág. 102
- Criterios de inclusión: ingresos por insuficiencia cardiaca .....	Pág. 104
- Criterios de exclusión .....	Pág. 104
- Variables independientes .....	Pág. 106
- Variables de resultado .....	Pág. 110
- Análisis estadístico .....	Pág. 110
7. RESULTADOS .....	Pág. 116
- Episodios de insuficiencia cardiaca .....	Pág. 116
- Pacientes con un ingreso por insuficiencia cardiaca .....	Pág. 118
- Mortalidad intrahospitalaria .....	Pág. 128
- Reingresos y estancias .....	Pág. 130
- Mortalidad y reingresos en las distintas categorías de insuficiencia cardiaca .....	Pág. 131

- Mortalidad y reingresos en las distintas especialidades .....	Pág. 133
- Mortalidad y reingresos en las distintas CC.AA. ....	Pág. 133
- Mortalidad y reingresos según la tipología de hospital .....	Pág. 138
- Reingresos por insuficiencia cardiaca .....	Pág. 138
- Mortalidad intrahospitalaria: modelo logístico multivariante .....	Pág. 140
- Reingresos: modelo logístico multivariante .....	Pág. 142
- Categorías de insuficiencia cardiaca: modelo logístico multivariante .....	Pág. 144
- RAMER y RARER .....	Pág. 145
- Volumen de hospital frente a RAMER, RARER y tasas brutas .....	Pág. 152
8. DISCUSIÓN .....	Pág. 156
9. LIMITACIONES .....	Pág. 194
10. CONCLUSIONES .....	Pág. 196
11. BIBLIOGRAFÍA .....	Pág. 200
12. ANEXO 1 .....	Pág. 244
13. ANEXO 2 .....	Pág. 253



# 1. RESUMEN

---

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los principales problemas sanitarios en España, aunque la falta de estudios con un diseño adecuado impide conocer con exactitud la envergadura real de este problema clínico. La prevalencia de la IC se estima en un 2% en otros países europeos y en Estados Unidos, mientras que los estudios epidemiológicos en nuestro país la sitúan en torno al 5%, probablemente debido a sus limitaciones metodológicas. La IC es una auténtica epidemia cardiovascular de nuestro siglo: es la primera causa de ingreso de mayores de 65 años, supone el 3% del total de las hospitalizaciones, y consume el 2,5% del presupuesto sanitario. La IC presenta dos perfiles clínicos diferenciados: la IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP), más relacionado con la hipertensión arterial, y la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER), asociada frecuentemente a la cardiopatía isquémica. En los últimos años hemos sido testigos de una reducción progresiva de la mortalidad por IC, en parte consecuencia de una mayor aplicación de las recomendaciones de las Guías Internacionales de práctica clínica.

## OBJETIVOS

### Principales

1. Establecer las características demográficas y los factores de riesgo asociados de los pacientes hospitalizados por IC.
2. Analizar la mortalidad intrahospitalaria en el episodio índice (tasas brutas y ajustadas).
3. Estudiar la mortalidad intrahospitalaria al mes, a los 3 meses y al año del episodio índice (tasas brutas y ajustadas).

4. Determinar los reingresos a los 30 días, a los 3 meses y al año del episodio índice (tasas brutas y ajustadas).
5. Conocer el número de estancias al año (las del episodio índice y las de los reingresos posteriores).

### **Secundarios**

1. Analizar los objetivos principales del estudio de forma diferencial para los pacientes con IC-FER e IC-FEP.
2. Estudiar en el episodio índice la existencia de factores predictivos de la mortalidad intrahospitalaria y de reingreso, y construir modelos predictivos ajustados por las variables más relevantes.
3. Analizar posibles variables externas al riesgo del paciente (servicio de alta, tipología de hospital, volumen de hospital, Comunidad Autónoma) que se asocien con diferencias en la mortalidad intrahospitalaria, y en los reingresos y en las estancias.

## **MÉTODOS**

Del total de las altas del SNS correspondientes a 2012-2013, incluidas en el conjunto mínimo básico de datos y codificadas mediante la CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica), se han seleccionado los 806.097 episodios con: diagnóstico principal de enfermedades del área del corazón; o con procedimientos intervencionistas del corazón; o que sin tener como diagnóstico principal o procedimientos los relacionados, hubieran sido dados de alta por alguno de los siguientes servicios: cardiología, cirugía cardíaca.

Para mejorar la consistencia de los datos y eliminar registros con problemas de calidad en el diagnóstico, se ha excluido a los pacientes menores de 35 años o mayores de 94, con estancia <1 día o atendidos en hospitales con menos de 25 episodios

anuales, lo que resultó en una muestra de 400.861 episodios en 2012, correspondientes a 77.652 pacientes con al menos un ingreso con diagnóstico principal de IC.

La mortalidad intrahospitalaria se ha ajustado por riesgo siguiendo la metodología Krumholz, utilizando STATA versión 13 y SPSS versión 20. Los coeficientes de ajuste y los factores que definitivamente entran en el modelo se han derivado de los datos propios y se han utilizado para estimar la mortalidad esperada y calcular la razón de mortalidad intrahospitalaria ajustada por riesgo como el cociente entre la mortalidad observada y la esperada. A partir del modelo multinivel, se ha calculado la razón de mortalidad intrahospitalaria (razón individual de mortalidad estandarizada por riesgo [RAMER]) y la razón de reingreso (razón individual de reingreso estandarizada por riesgo [RARER]).

Las variables independientes consideradas fueron: categorías de IC (1: Enfermedad hipertensiva con IC; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica); tipología de hospital; servicios responsables del alta hospitalaria; factores asociados. Las variables de resultado fueron: la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, al mes, a los 3 meses y al año; los reingresos al mes, a los 3 meses y al año; las estancias hospitalarias.

## RESULTADOS

La mayor proporción de pacientes dados de alta tras un ingreso por IC corresponde al servicio de medicina interna (64,3%), seguido a distancia por el servicio de cardiología (20,2%). La edad media de los pacientes fue de 79,2±9,9 años (**Tabla 1R**).

En cuanto a las características demográficas, el 55,3% del total de pacientes ingresados por IC eran mujeres (**Tabla 2R**).

**Tabla 1R. Edad media y mediana por especialidades de los pacientes con un ingreso por insuficiencia cardiaca.** DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartil. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

Edad (años)	Cardiología	Medicina Interna	Geriatría	UCE + URG	Otros	Total
Media $\pm$ DS	73,9 $\pm$ 11,3	80,7 $\pm$ 8,7	86,1 $\pm$ 4,8	81,8 $\pm$ 7,9	75,8 $\pm$ 10,9	79,2 $\pm$ 9,9
Mediana (RIC)	76 (67-82)	82 (77-87)	87 (83-90)	83 (78-87)	78 (69-84)	81 (75-86)

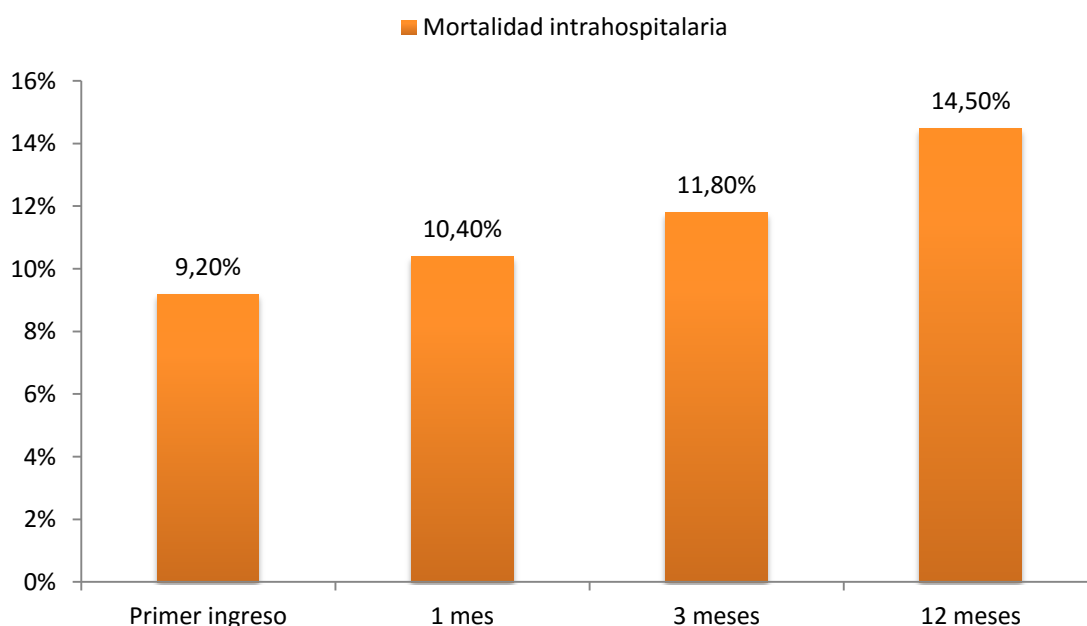
**Tabla 2R. Proporción de los factores asociados considerados en el modelo de mortalidad intrahospitalaria según las categorías de IC.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Factores asociados	Categorías (%)					p	Total
	1	2	3	4	5		
Varón	37,5	44,7	65,7	36,7	57,2	<0,001	44,7
Insuficiencia cardiaca previa	94,8	30,4	83,4	71,1	68,4	<0,001	44,1
Infarto agudo de miocardio	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5	0,752	0,5
Aterosclerosis crónica	1,7	1,7	2,2	1,7	2,4	0,135	1,7
Cardiopatía isquémica crónica	18,9	22,6	36,7	20,5	30,2	<0,001	22,8
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	34,7	32,5	21,1	33,0	27,6	<0,001	32,2
Enfermedad cardiaca valvular y reumática	27,9	28,4	38,2	33,5	39,5	<0,001	29,1
Hipertensión	8,0	65,3	59,1	64,6	55,6	<0,001	56,3
Ictus	0,6	0,4	0,4	0,2	0,9	0,470	0,4
Insuficiencia renal	39,8	32,4	32,5	30,6	35,3	<0,001	33,5
EPOC	16,2	18,0	17,3	15,9	16,5	<0,001	17,7
Neumonía	20,6	21,5	15,4	22,8	15,0	<0,001	21,0
DM y complicaciones de la DM	43,3	37,9	38,5	41,3	39,7	<0,001	38,8
Malnutrición proteico-calórica	1,1	1,3	0,9	1,2	0,7	0,430	1,3
Demencia y senilidad	20,7	21,6	14,0	17,4	13,9	<0,001	20,9
Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional	3,2	3,4	3,0	2,9	4,0	0,268	3,4
Enfermedad vascular periférica	21,3	72,6	66,9	76,3	73,7	<0,001	64,7
Cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves	1,7	2,6	1,2	1,7	0,5	<0,001	2,4
Traumatismo en el último año	2,6	2,7	2,4	2,7	2,6	0,770	2,6



En el evento índice, los pacientes tenían una elevada comorbilidad, tanto cardiovascular como no cardiovascular (**Tabla 2R**).

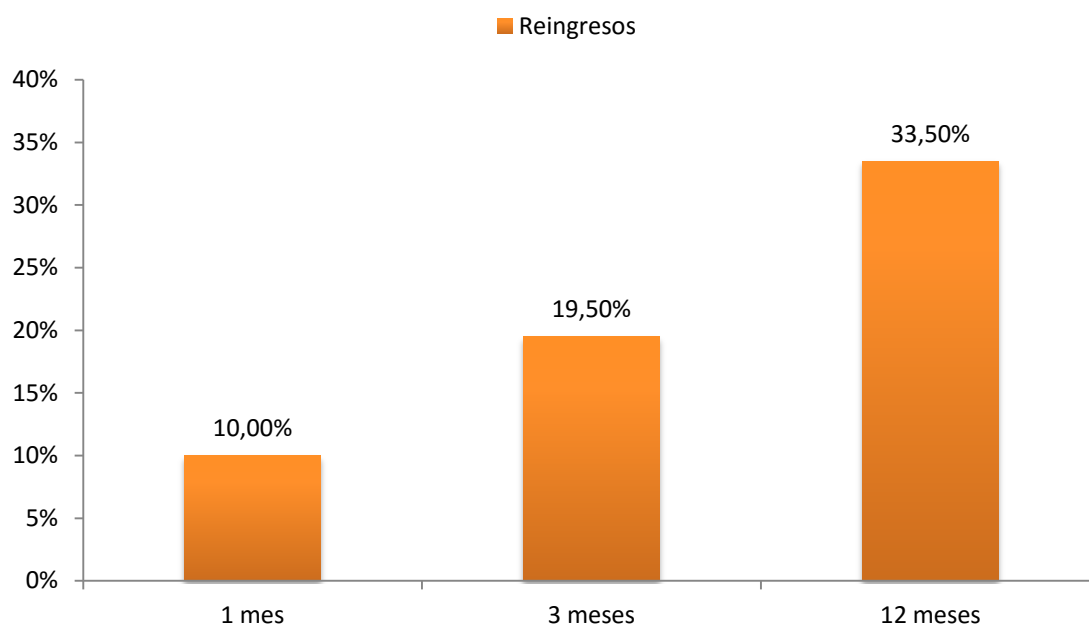
La proporción de pacientes que fallecen en el hospital en el primer ingreso por IC es del 9,2%, ascendiendo progresivamente la mortalidad intrahospitalaria acumulada hasta el 14,5% al año de seguimiento ( $p < 0,001$ ) (**Figura 1R**).



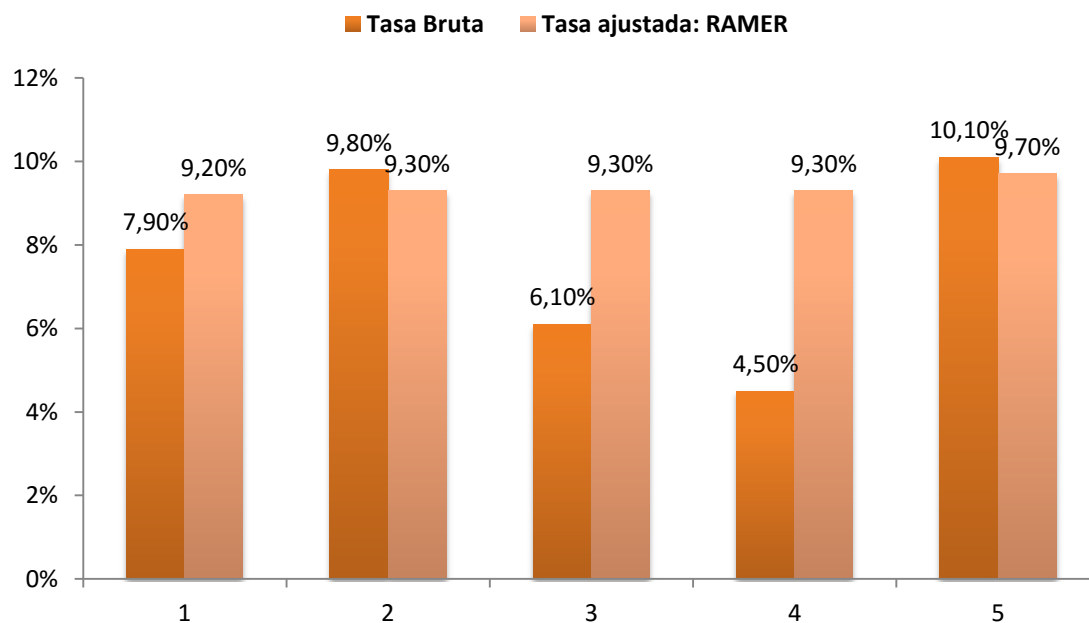
**Figura 1R. Mortalidad intrahospitalaria acumulada durante 12 meses de seguimiento tras el primer ingreso por insuficiencia cardiaca.  $p < 0,001$ .**

En la **Figura 2R** se representa la probabilidad acumulada de reingreso, que alcanza el 33,5% tras un año de seguimiento después del primer ingreso por IC. El hecho de que un tercio de los pacientes reingresaran durante el primer año de seguimiento, con una media de reingresos de  $1,9 \pm 1,4$  por paciente y año, ocasionó 614.855 estancias adicionales (**Tabla 3R**).

El análisis de RAMER en las distintas categorías de IC se muestra en la **Figura 3R**.



**Figura 2R. Reingresos acumulados al mes, 3 meses y al año tras el alta por insuficiencia cardiaca.**



**Figura 3R. RAMER en el evento índice según las categorías de insuficiencia cardiaca.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica.

**Tabla 3R. Reingresos y estancias por especialidades.** DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartil. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

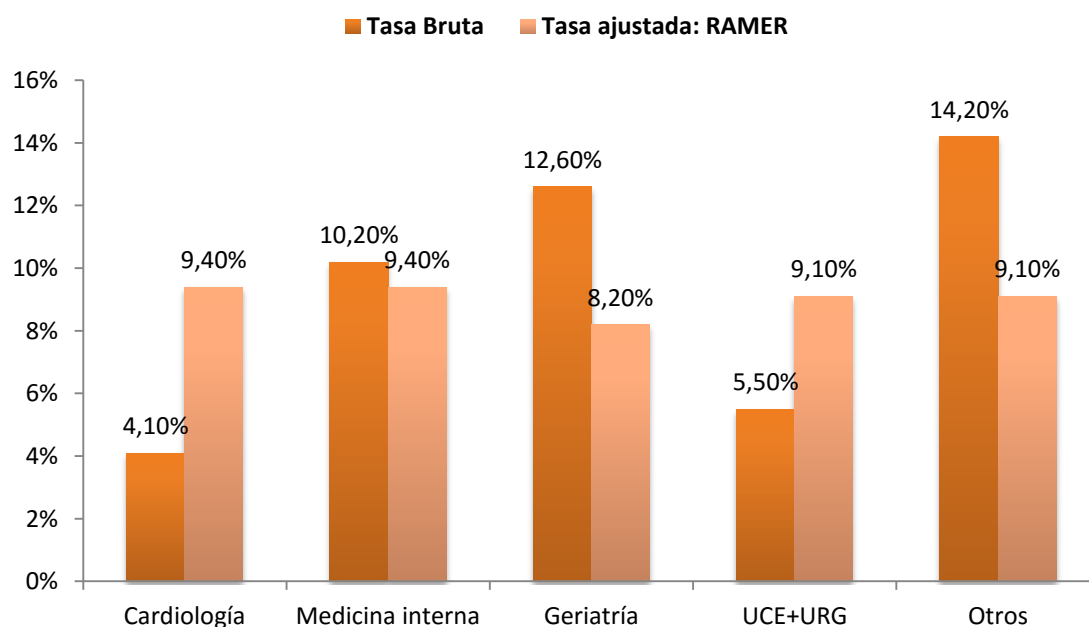
	Cardiología (n=15.711)	Medicina Interna (n=49.924)	Geriatría (n=2.765)	UCE+URG (3.262)	Otros (n=5.990)	Total (n=77.652)
<b><u>Reingresos</u></b>						
- Pacientes con al menos 1 reingreso, n(%)	5.611 (35,7)	14.846 (29,7)	762 (27,6)	1.017 (31,2)	1.425 (23,8)	23.661 (30,5)
- Total reingresos	11.233	27.360	1.308	1.887	2.503	44.291
- Ingresos, Media±DS	2,0±1,6	1,8±1,4	1,7±1,2	1,9±1,4	1,8±1,3	1,9±1,4
- Ingresos, Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b><u>Estancias</u></b>						
- Primer ingreso						
Nº total	139.648	443.005	27.349	12.197	66.751	688.950
Media±DS	8,9±7,3	8,87±7,0	10,0±9,1	3,7±2,4	11,1±11,4	8,9±9,5
Mediana (RIC)	7 (5-11)	7 (5-11)	8 (5-12)	3 (2-5)	8 (5-13)	7 (4-11)
- Reingresos en 12 meses						
Nº total	158.915	380.671	20.073	15.816	39.380	614.855
Media±DS	28,3±23,2	25,6±19,9	26,3±19,7	15,6±12,5	27,6±24,3	26,0±20,9
Mediana (RIC)	21 (14-35)	20 (13-32)	21 (14-33)	12 (7-19,5)	21 (13,5-33)	20 (13-32)
- Total (1er+reingresos)						
Nº total	314.190	862.853	49.360	28.863	109.700	1.364.966
Media±DS	20,0±22,5	17,3±18,7	17,9±19,6	8,9±10,6	18,3±22,4	17,6±19,7
Mediana (RIC)	12 (6-26)	11 (6-22)	11 (6-23)	5 (3-11)	11 (6-22)	11 (6-22)

Las variables independientes finalmente asociadas a la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice se presentan en la **Tabla 4R**. El análisis del RAMER por especialidades se muestra en la **Figura 4R**.

**Tabla 4R. Modelo de análisis multivariante de la mortalidad intrahospitalaria en el ingreso índice.** DM: diabetes mellitus. EE: error estándar. IAM: infarto agudo de miocardio. OR (IC 95%): odds ratio intervalo de confianza al 95%.

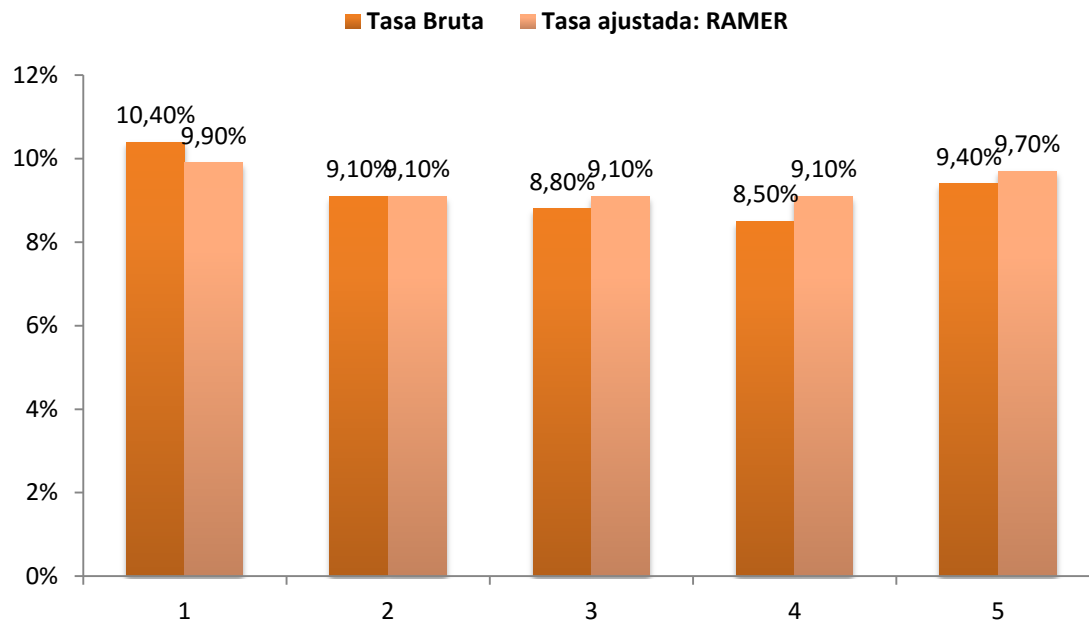
	Odds Ratio	EE	z	p	OR (IC95%)	
Edad	1,05	0,00	29,59	0,000	1,05	1,06
IAM	2,34	0,36	5,62	0,000	1,74	3,16
Otras formas agudas/subagudas de cardiopatía isquémica	1,75	0,16	6,17	0,000	1,46	2,09
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	2,44	0,07	32,09	0,000	2,31	2,58
Ictus	5,87	0,72	14,46	0,000	4,62	7,46
Insuficiencia renal	2,08	0,05	27,86	0,000	1,98	2,19
Neumonía	1,38	0,04	10,92	0,000	1,30	1,46
Malnutrición proteico-calórica	1,52	0,14	4,58	0,000	1,27	1,82
Demencia y senilidad	1,28	0,04	8,3	0,000	1,21	1,36
DM y las complicaciones de la DM	1,32	0,09	4,2	0,000	1,16	1,50
Cáncer metastático, leucemia aguda y otros cánceres graves	3,34	0,21	19,09	0,000	2,95	3,78
Traumatismo en el último año	1,24	0,09	2,82	0,005	1,07	1,44

**Correlación intraclase: 0,05. Odds Ratio mediano: 1,49.**



**Figura 4R. RAMER en el evento índice según las diferentes especialidades.** UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

El análisis de RAMER según la tipología de hospital se muestra en la **Figura 5R**. Se observa como RAMER para la tipología de hospital 1 es superior al resto de las tipologías.



**Figura 5R. RAMER en el evento índice según las diferentes tipologías de hospital.**

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en España que realiza un análisis de la mortalidad intrahospitalaria, de los reingresos y de las estancias durante un seguimiento de un año tras una hospitalización por IC, utilizando como episodios índice todos los ingresos por IC durante un año (2012) registrados en el CMBD del SNS. Igualmente, es pionero en el análisis multinivel y por volumen de hospital en el contexto de la IC.

### A los objetivos principales

- Medicina interna es la especialidad donde ingresó una mayor proporción de los pacientes (64,3%) con diagnóstico principal de IC. La edad media de los pacientes fue de  $79,2 \pm 9,9$  años, y el 55,4% eran mujeres. En la IC sistólica (IC-FER) existe

una mayor proporción de varones e historia previa de cardiopatía isquémica. En la IC diastólica (IC-FEP) destaca una mayor frecuencia de mujeres, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otras comorbilidades no cardiovasculares.

- La proporción de pacientes que falleció en el hospital en el episodio índice (primer ingreso en el año 2012) por IC fue del 9,2%. La razón de mortalidad intrahospitalaria estandarizada por riesgo (RAMER) fue del 9,52%.
- La mortalidad intrahospitalaria acumulada ascendió progresivamente al 10,40, 11,80 y 14,50% al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento del episodio índice. La mortalidad intrahospitalaria fue ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, en el episodio índice y durante todo el seguimiento.
- La probabilidad de reingreso fue del 10,0% al mes y del 19,5% a los 3 meses de seguimiento. Al año del evento índice, un tercio de los pacientes (33,5%) había presentado un reingreso hospitalario. La razón de reingreso estandarizada por riesgo (RARER) al año de seguimiento fue del 31,82%. Más de un tercio del total de reingresos (37,2%) estuvieron ocasionados por IC crónica reagudizada.
- Se ocasionaron 688.950 estancias en el evento índice, y 614.855 estancias adicionales asociadas a los reingresos durante el año de seguimiento.

### **A los objetivos secundarios**

- la IC diastólica (IC-FEP) presentó significativamente menor mortalidad intrahospitalaria en comparación con cualquiera de las otras categorías de IC, y en todos los periodos de tiempo considerados en el análisis. Por otro lado, la IC sistólica (IC-FER) mostró una mayor probabilidad de reingreso respecto a la IC diastólica durante todo el año de seguimiento. Estas diferencias en mortalidad y reingresos no se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER).

- Las variables independientes con mayor asociación a la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice fueron el ictus (OR 5,87), el cáncer metastático-leucemia aguda-otros cánceres graves (OR 3,34), la insuficiencia cardio-respiratoria y shock (OR 2,44), el infarto agudo de miocardio (OR 2,34) y la insuficiencia renal (OR 2,08).
- Las variables independientes más asociadas al reingreso al año del evento índice fueron la enfermedad cardíaca valvular y reumática (OR 1,44), la aterosclerosis coronaria o angina (OR 1,41), y la diabetes mellitus o sus complicaciones asociadas (OR 1,3).
- Cardiología presentó una mortalidad intrahospitalaria significativamente inferior a medicina interna, geriatría, UCE+URG y otros servicios, tanto en el evento índice como al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento (excepto respecto a UCE+URG al año, con el que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo, la tasa de reingresos de cardiología fue significativamente superior a medicina interna, geriatría y otros servicios al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento (al año, la diferencia también alcanzó la significación respecto a UCE+URG). Estas diferencias en mortalidad y reingresos no se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER).
- La tasa de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y al año de seguimiento casi se duplica entre diferentes CC.AA., para estos dos momentos de análisis considerados. Al mes y al año de seguimiento, existió una variación relativa del riesgo de reingreso del 34,15% y del 42,6%, respectivamente, entre distintas CC.AA.
- La tipología de hospital 1 tiene una mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento significativamente superior a las tipologías 2-4. Respecto a los reingresos a los 3 meses y al año, las tipologías

2-4 muestran unas tasas homogéneas entre sí y significativamente superiores a la tipología 1. Estas diferencias en mortalidad y reingresos se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER). Como la diferencia entre la tipología 1 y el resto es que en la primera no existe un servicio de cardiología con entidad propia, la existencia del mismo está asociada a una mayor probabilidad de supervivencia en el manejo de los pacientes con IC.

- En los hospitales de mayor volumen ( $\geq 340$  episodios de IC al año) frente a los de menor volumen ( $< 340$  episodios de IC al año) el RAMER y el RARER son más homogéneos. Tanto las tasas brutas como las ajustadas (RAMER y RARER) muestran en los primeros una menor mortalidad, mientras que la probabilidad de reingreso es mayor.





## 2. SUMMARY

---

### INTRODUCTION

Heart failure (HF) is one of the main health problems in Spain, although the lack of studies with adequate design prevents accurate information about the true extent of this clinical problem. The prevalence of HF is estimated at 2% in other European countries and the United States, while epidemiological studies in our country are around 5%, probably due to methodological limitations. HF is a true cardiovascular epidemic of our century: it is the first cause of hospitalization of patients over 65, accounting for 3% of all hospitalizations, and consumes 2.5% of the health budget. HF has two distinct clinical profiles: HF with preserved ejection fraction (HF-PEF), more related to high blood pressure, and heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF), often associated with ischemic heart disease. In recent years, we have witnessed a gradual reduction of mortality due to HF, in consequence of the further implementation of the recommendations of the International Clinical Practice Guidelines.

### OBJECTIVES

#### Main

1. To establish the demographic characteristics and associated risk factors of patients hospitalized for HF.
2. To analyze in-hospital mortality in the index episode (crude and adjusted rates).
3. To study in-hospital in the index event, at 1 and 3 months and 1 year (crude and adjusted rates).
4. To determine readmissions at 1 and 3 months and 1 year from the index event (crude and adjusted rates).

5. To know the number of stays per year (at the index episode and the subsequent readmissions).

## **Secondary**

6. To analyze the main objectives of the study differentially for patients with HF with reduced ejection fraction (HF-REF) and HF with preserved ejection fraction (HF-PEF).
7. To study the existence at index episode of predictors of in-hospital mortality and readmission, and build predictive models adjusted for the most relevant variables.
8. To analyze possible external variables (discharge service, type of hospital, hospital volume, Autonomous Community) that are associated with differences in in-hospital mortality, readmissions and stays variables.

## **METHODS**

Of all the discharges from Spanish NHS hospitals corresponding to 2012-2013, included in the minimum basic data set and coded according to the ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification), we selected the 806,097 episodes in which: primary diagnosis of heart disease area; or interventional heart procedures; or without principal diagnosis or related procedures, they had been discharged by one of the following services: cardiology, cardiac surgery.

To improve data consistency and eliminate entries with problems in terms of the quality of the diagnosis, we excluded patients under 35 years or over 94 years of age, those whose stay was less than 1 day, and those treated in hospitals with fewer than 25 episodes a year. This resulted in a sample of 400,861 episodes in 2012, corresponding to 77,652 patients with at least one HF hospitalization.

The in-hospital mortality has been adjusted for risk following Krumholz methodology, and using STATA 13 and SPSS 20. The adjustment coefficients and the factors ultimately included in the model were derived from our own data and were used to estimate the expected mortality and to calculate the risk-adjusted in-hospital mortality ratio as the ratio of observed to expected mortality. Using the multilevel model, the in-hospital mortality ratio (risk-standardized mortality ratio [RSMR]) and the re-hospitalization ratio (risk-standardized re-hospitalization ratio [RSRR]) were calculated.

The independent variables considered were: HF categories (1: hypertensive disease with HF; 2: unspecified HF; 3: systolic HF, 4: diastolic HF; 5: combined systolic and diastolic HF); type of hospital; services responsible for discharge; associated factors. The outcome variables were: in-hospital mortality in the index event, at 1 and 3 months and 1 year; readmissions at 1 and 3 months and 1 year; hospital stays.

## RESULTS

The largest proportion of patients discharged after admission for HF corresponds to internal medicine (64.3%), followed distantly by the cardiology department (20.2%). The mean age of patients was  $79.2 \pm 9.9$  years (**Table 1R**).

**Table 1R. Specialties mean and median age for patients with heart failure hospitalization.** IQR: interquartile range. SD: standard deviation. UCE: short-stay units. URG: emergency service.

Age (years)	Cardiology	Internal medicine	Geriatrics	UCE + URG	Other	Total
Mean $\pm$ SD	73.9 $\pm$ 11.3	80.7 $\pm$ 8.7	86.1 $\pm$ 4.8	81.8 $\pm$ 7.9	75.8 $\pm$ 10.9	79.2 $\pm$ 9.9
Median (IQR)	76 (67-82)	82 (77-87)	87 (83-90)	83 (78-87)	78 (69-84)	81 (75-86)

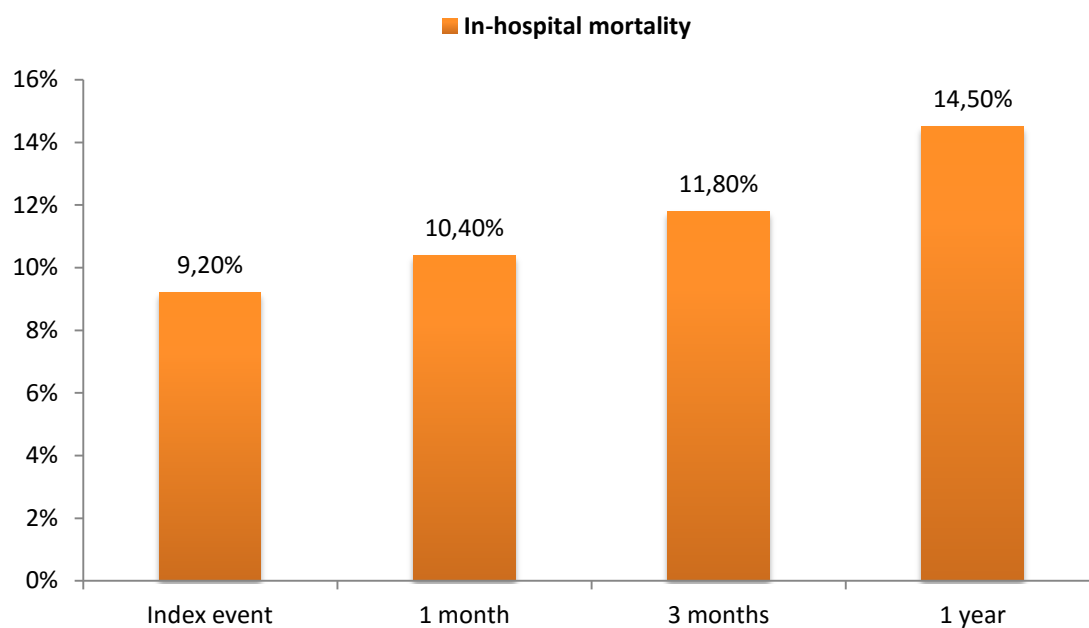
In terms of demographics, 55.3% of patients hospitalized for HF were women (**Table 2R**).

**Table 2R. Proportion of associated factors considered in the model of in-hospital mortality according to the categories of HF.** Categories: 1: hypertensive disease with HF; 2: unspecified HF; 3: systolic HF, 4: diastolic HF; 5: combined systolic and diastolic HF. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. DM: diabetes mellitus.

Associated factors	Categories (%)					p	Total
	1	2	3	4	5		
Male	37.5	44.7	65.7	36.7	57.2	<0.001	44.7
Congestive heart failure	94.8	30.4	83.4	71.1	68.4	<0.001	44.1
Acute myocardial infarction	0.4	0.5	0.6	0.5	0.5	0.752	0.5
Other Acute/subacute forms of ischemic heart disease	1.7	1.7	2.2	1.7	2.4	0.135	1.7
Chronic atherosclerosis	18.9	22.6	36.7	20.5	30.2	<0.001	22.8
Cardio-respiratory failure and shock	34.7	32.5	21.1	33.0	27.6	<0.001	32.2
Valvular and rheumatic heart disease	27.9	28.4	38.2	33.5	39.5	<0.001	29.1
Hypertension	8.0	65.3	59.1	64.6	55.6	<0.001	56.3
Stroke	0.6	0.4	0.4	0.2	0.9	0.470	0.4
Renal failure	39.8	32.4	32.5	30.6	35.3	<0.001	33.5
COPD	16.2	18.0	17.3	15.9	16.5	<0.001	17.7
Pneumonia	20.6	21.5	15.4	22.8	15.0	<0.001	21.0
DM and complications	43.3	37.9	38.5	41.3	39.7	<0.001	38.8
Protein-calorie malnutrition	1.1	1.3	0.9	1.2	0.7	0.430	1.3
Dementia and senility	20.7	21.6	14.0	17.4	13.9	<0.001	20.9
Hemiplegia	3.2	3.4	3.0	2.9	4.0	0.268	3.4
Peripheral vascular disease	21.3	72.6	66.9	76.3	73.7	<0.001	64.7
Severe cancers	1.7	2.6	1.2	1.7	0.5	<0.001	2.4
Trauma in last year	2.6	2.7	2.4	2.7	2.6	0.770	2.6

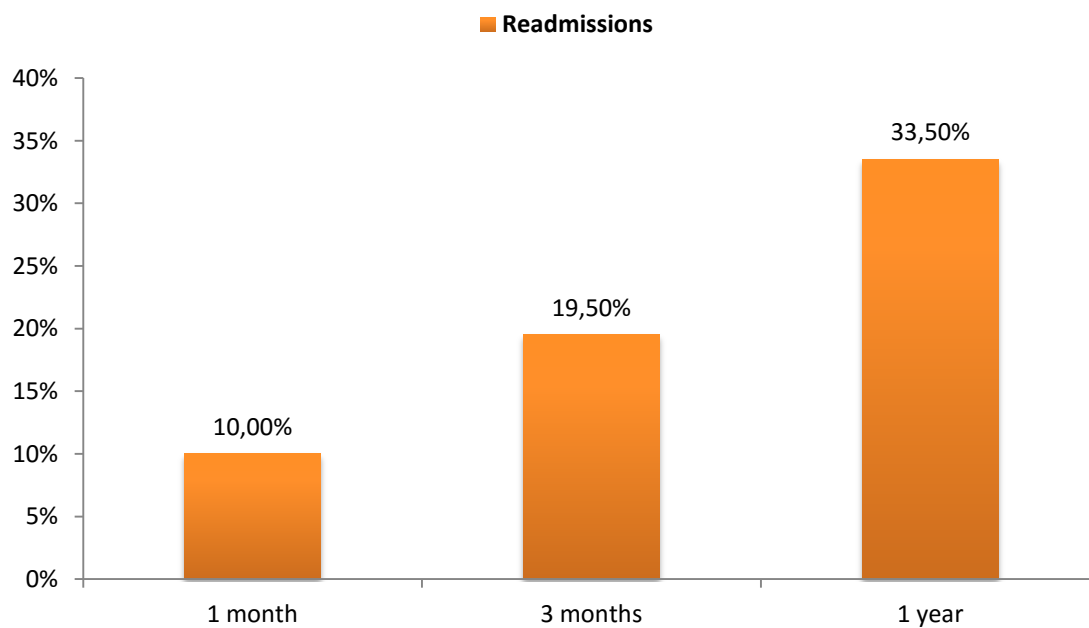
In the index event, patients have high comorbidity, both cardiovascular and non-cardiovascular (**Table 2R**).

The proportion of patients who die in hospital in the first HF hospitalization is 9.2%, rising progressively up to an accumulated in-hospital mortality of 14.5% at one year ( $p < 0.001$ ) (**Figure 1R**).



**Figure 1R. Hospital mortality accumulated during 12 months of follow-up after the first admission for heart failure.  $p < 0.001$ .**

**Figure 2R** represents the cumulative probability of re-hospitalization, which reaches 33.5% after one year of follow-up after the first admission for HF.



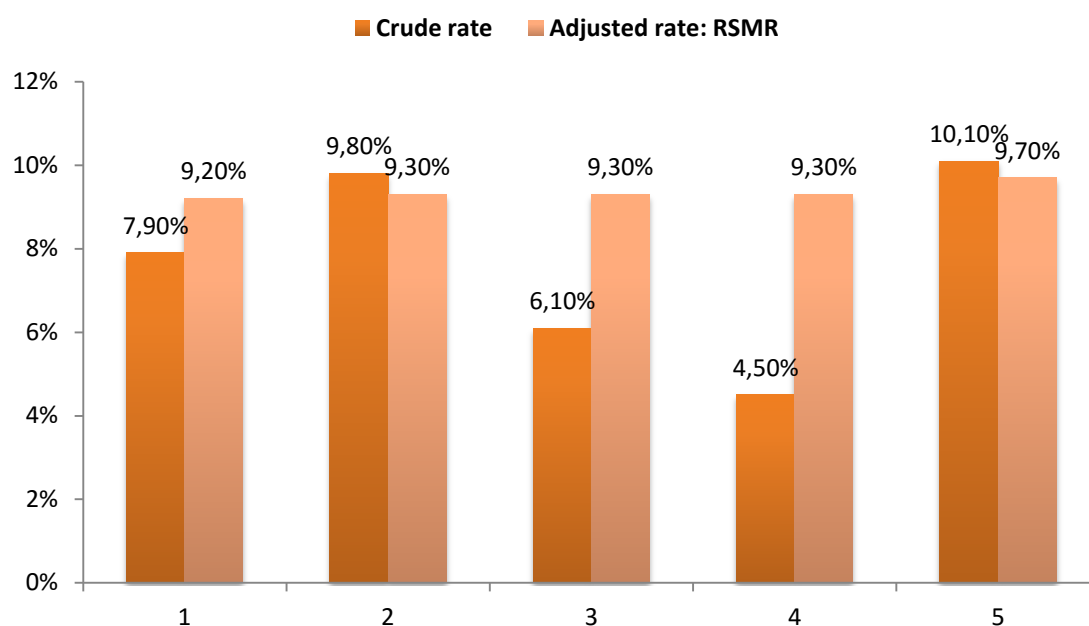
**Figure 2R. Cumulative readmissions at 1 month, 3 months and 1 year after discharge for heart failure.**

The fact that a third of patients were readmitted during the first year of follow-up, with a mean of  $1.9 \pm 1.4$  readmissions per patient per year, caused 614,855 additional stays (**Table 3R**).

**Table 3R. Readmissions and stays by specialty.** IQR: interquartile range. SD: standard deviation. UCE: short-stay units. URG: emergency service.

	Cardiology (n=1 711)	Internal medicine (n=49924)	Geriatrics (n=2765)	UCE+URG (3262)	Other (n=5990)	Total (n=77652)
<b>Readmissions</b>						
- Patients with at least 1 readmission, n(%)	5,611 (35.7)	14,846 (29.7)	762 (27.6)	1,017 (31.2)	1,425 (23.8)	23,661 (30.5)
- Total readmissions	11,233	27,360	1,308	1,887	2,503	44,291
- Readmissions, Mean $\pm$ SD	2.0 $\pm$ 1.6	1.8 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 1.4
- Readmissions, Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b>Stays</b>						
- First hospitalization						
N <sup>o</sup> total	139,648	443,005	27,349	12,197	66,751	688,950
Mean $\pm$ SD	8.9 $\pm$ 7.3	8.87 $\pm$ 7.0	10.0 $\pm$ 9.1	3.7 $\pm$ 2.4	11.1 $\pm$ 11.4	8.9 $\pm$ 9.5
Median (IQR)	7 (5-11)	7 (5-11)	8 (5-12)	3 (2-5)	8 (5-13)	7 (4-11)
- Readmissions at 12 months						
N <sup>o</sup> total	158,915	380,671	20,073	15,816	39,380	614,855
Mean $\pm$ SD	28.3 $\pm$ 23.2	25.6 $\pm$ 19.9	26.3 $\pm$ 19.7	15.6 $\pm$ 12.5	27.6 $\pm$ 24.3	26.0 $\pm$ 20.9
Median (IQR)	21 (14-35)	20 (13-32)	21 (14-33)	12 (7-19.5)	21 (13.5-33)	20 (13-32)
- Total (First + readmissions)						
N <sup>o</sup> total	314,190	862,853	49,360	28,863	109,700	1,364,966
Mean $\pm$ SD	20.0 $\pm$ 22.5	17.3 $\pm$ 18.7	17.9 $\pm$ 19.6	8.9 $\pm$ 10.6	18.3 $\pm$ 22.4	17.6 $\pm$ 19.7
Median (IQR)	12 (6-26)	11 (6-22)	11 (6-23)	5 (3-11)	11 (6-22)	11 (6-22)

RSMR analysis on different categories of HF is shown in **Figure 3R**.



**Figure 3R. RSMR in the index event by category of heart failure.** Categories: 1: hypertensive disease with HF; 2: unspecified HF; 3: systolic HF, 4: diastolic HF; 5: combined systolic and diastolic HF.

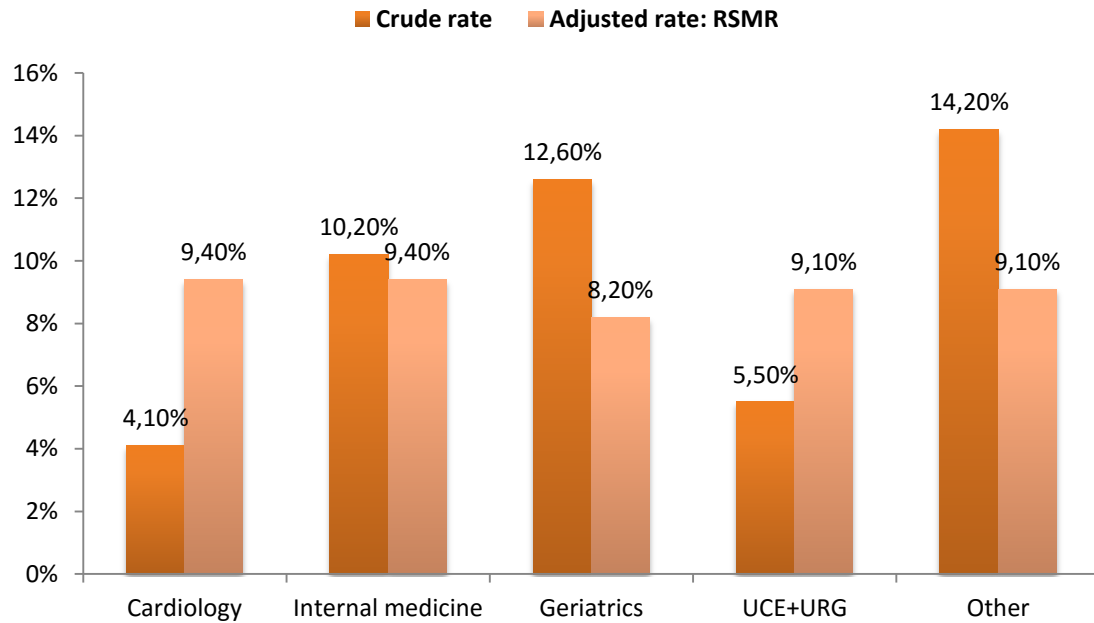
The independent variables finally associated with in-hospital mortality at the index event are presented in **Table 4R**.

**Table 4R. Multivariate analysis of in-hospital mortality at the index event.** AMI: acute myocardial infarction. DM: diabetes mellitus. OR (95% CI): odds ratio confidence interval of 95%. SE: Standard error.

	Odds Ratio	SE	z	p	OR (CI 95%)	
Age	1.05	0.00	29.59	0.000	1.05	1.06
AMI	2.34	0.36	5.62	0.000	1.74	3.16
Other Acute/subacute forms of ischemic heart disease	1.75	0.16	6.17	0.000	1.46	2.09
Cardio-respiratory failure and shock	2.44	0.07	32.09	0.000	2.31	2.58
Stroke	5.87	0.72	14.46	0.000	4.62	7.46
Renal failure	2.08	0.05	27.86	0.000	1.98	2.19
Pneumonia	1.38	0.04	10.92	0.000	1.30	1.46
Protein-calorie malnutrition	1.52	0.14	4.58	0.000	1.27	1.82
Dementia and senility	1.28	0.04	8.3	0.000	1.21	1.36
DM and complications	1.32	0.09	4.2	0.000	1.16	1.50
Severe cancers	3.34	0.21	19.09	0.000	2.95	3.78
Trauma in last year	1.24	0.09	2.82	0.005	1.07	1.44

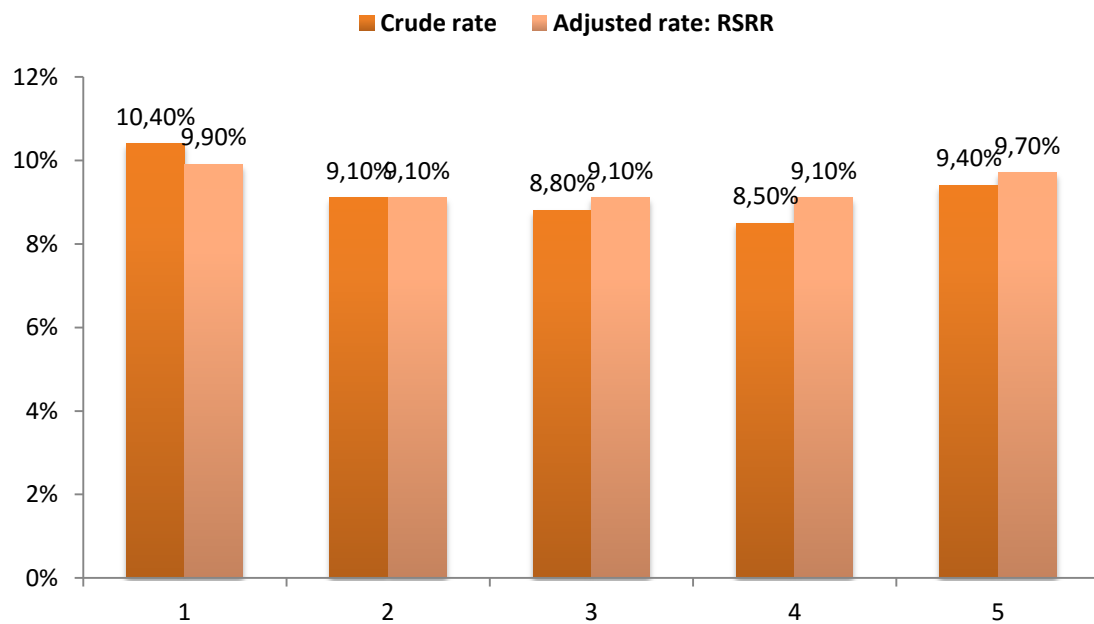


RSMR analysis by specialties is shown in **Figure 4R**.



**Figure 4R. RSMR at index event by specialties.** UCE: short-stay units. URG: emergency service.

RSRR analysis by type of hospital is shown in **Figure 5R**. It is noted as RSRR for the type of hospital 1 is superior to all other types.



**Figure 5R. RSRR at index event by type of hospital.**

## CONCLUSIONS

Our study is the first in Spain that performs an analysis of in-hospital mortality, readmissions and stays for a year follow-up after hospitalization for HF, using all index HF episodes for one year (2012) recorded in the Spanish National Health System. Likewise, it is a pioneer study using the multilevel analysis and hospital volume in the context of HF.

### To the main objectives

- Internal medicine is the specialty where hospitalized a higher proportion of patients (64.3%) with a diagnosis of HF. The mean age of patients was  $79.2 \pm 9.9$  years, and 55.4% were women. HF-REF has a higher proportion of males and history of ischemic heart disease. HF-PEF showed a higher frequency of women, hypertension, diabetes mellitus and other non-cardiovascular comorbidities.
- The proportion of patients who died in hospital in the index HF episode (first hospitalization in 2012) was 9.2%. RSMR was 9.52%.
- The accumulated in-hospital mortality progressively amounted to 10.40, 11.80 and 14.50% at 1 and 3 months and 1 year following the index event. The hospital mortality was slightly higher in women than in men, in the index episode and throughout follow-up.
- The probability of readmission was 10.0% at 1 month and 19.5% at 3 months follow-up. One year after the index event, a third of patients (33.5%) had presented a hospital readmission. RSRR at one year was 31.82%. More than a third of all readmissions (37.2%) were caused by acute exacerbation of chronic HF.

- There were 688,950 stays in the index event, and 614,855 additional stays associated with readmissions during follow-up.

#### **To the secondary objectives**

- HF-PEF presented significantly lower in-hospital mortality compared with any of the other categories of IC, and in all time periods considered in the analysis. On the other hand, the HF-REF showed a higher probability of readmission respect to HF-PEF throughout the monitoring year. These differences in mortality and readmissions were not confirmed in the multilevel analysis (RSMR and RSRR).
- The independent variables with greater association with in-hospital mortality rate in the index event were stroke (OR 5.87), severe cancer (OR 3.34), cardio-respiratory failure and shock (OR 2.44), acute myocardial infarction (OR 2.34) and renal failure (OR 2.08).
- The independent variables associated with readmissions over a year from the index event were valvular and rheumatic heart disease (OR 1.44), coronary atherosclerosis or angina (OR 1.41), and diabetes mellitus or its associated complications (OR 1.3).
- Cardiology presented a significantly lower in-hospital mortality compared to internal medicine, geriatrics, UCE + URG and other services, both in the index event such as at 1 month, at 3 months and at 1 year (except regarding UCE + URG at one year, the statistically significant difference was not reached). However, readmission rate was significantly higher in cardiology compared with internal medicine, geriatrics and other services at 1 month, at 3 months and at 1 year (at 1 year, also reached the significant difference regarding UCE + URG). These differences in mortality and readmissions were not confirmed in RSMR and RSRR.

- The in-hospital mortality rate in the index event and at 1 year nearly doubled between different Autonomous Communities, for these two moments of analysis considered. At 1 month and 1 year follow up, there was a relative risk of readmission variation of 34.15% and 42.6%, respectively, between different Autonomous Communities.
  
- The type of hospital 1 has a in-hospital mortality rate at the index event, and at 1 and 3 months and 1 year significantly above types 2-4. Regarding readmission at 3 months and 1 year, 2-4 typologies show together homogenous rates and significantly higher than the type 1. These differences in mortality and readmissions were confirmed in RSMR and RSRR. As the difference between the type 1 and the rest is that in the first there is a cardiology unit, its existence is associated with a higher probability of survival in the management of patients with HF.
  
- In higher-volume hospitals ( $\geq 340$  HF episodes per year) compared to smaller volume ( $< 340$  HF episodes per year) RSMR and RSRR are more homogeneous. Both crude rates as adjusted (RSMR and RSRR) shown in the first lower mortality, while the probability of readmission is higher.



### 3. INTRODUCCIÓN

---

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico de difícil diagnóstico, y con un pronóstico ominoso a corto-medio plazo, dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la presencia concomitante de numerosos factores pronósticos.

Las enfermedades cardiovasculares, con la cardiopatía isquémica a la cabeza, se han posicionado como la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Los avances en el diagnóstico y tratamiento precoz del síndrome coronario agudo, su manejo inicial en Unidades Coronarias y la creciente batería de agentes farmacológicos disponibles permiten en muchos casos superar con éxito el infarto isquémico agudo transformándolo en una nueva situación clínica, la cardiopatía isquémica crónica. La hipertensión arterial, las valvulopatías, la miocarditis y las miocardiopatías específicas o de etiología desconocida, entre otras, son asimismo causa de daño estructural o alteración funcional miocárdica que conducen igualmente a la enfermedad cardiaca crónica. La IC es una de las manifestaciones cardinales que aparecen en el curso evolutivo del daño miocárdico crónico estructural o funcional, constituyendo una entidad clínica en sí misma, con un significado pronóstico propio y necesidades terapéuticas específicas. Además, en la IC la calidad de vida es peor que en otras enfermedades crónicas<sup>1</sup>, provocando un aumento adicional de las rehospitalizaciones y de la mortalidad<sup>2</sup>.

Por su elevada y creciente prevalencia e incidencia en todos los países desarrollados (alrededor del 10% y algo más del 1% anual, respectivamente, en mayores de 70 años) es considerada por múltiples y diversas voces autorizadas como una auténtica epidemia cardiovascular de nuestro siglo<sup>3-6</sup>. Si añadimos sus frecuentes comorbilidades, su elevada mortalidad a corto-medio plazo (50% a los 5 años) y el elevado coste sanitario derivado de su atención (del cual, dos terceras partes corresponden a la hospitalización) estamos ante un problema socio-sanitario de primer orden, que precisa estrategias dirigidas a mejorar su pronóstico y disminuir el consumo

de recursos sanitarios y costes asociados<sup>7,8</sup>. Se estima que la incidencia de la IC se incrementará un 25% y el coste global de la enfermedad será de 69,8 billones de dólares en el año 2030 en Estados Unidos<sup>9</sup>.

## DEFINICIÓN

No es fácil establecer una definición completa y funcional de la IC, dada la variedad de manifestaciones clínicas y la dificultad de establecer correctamente su diagnóstico. Por ello, ésta ha cambiado en las últimas décadas, de forma paralela al avance en el conocimiento de su fisiopatología. Una de las definiciones más consensuadas es la que encontramos en las Guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (2012): la IC es el resultado de una alteración estructural o funcional del corazón que hace que éste sea incapaz de suministrar oxígeno a los tejidos en las cantidades adecuadas según sus necesidades metabólicas con presiones de llenado intracardíacas normales, y si lo consigue es a expensas de unas presiones de llenado anormalmente elevadas<sup>10</sup>.

Esta definición de la IC se complementa con la terminología empleada para clasificar sus diferentes presentaciones y fisiopatología según la fracción de eyección (FE) ventricular izquierda (IC con FE preservada [IC-FEP] e IC con FE reducida [IC-FER]), el curso evolutivo de la enfermedad (IC crónica e IC aguda [ICA]), y su severidad sintomática (clasificación funcional de la *New York Heart Association* [NYHA])<sup>11</sup>.

## TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La clasificación de la IC que más ha perdurado con el paso de los años es la que se fundamenta en la FE del ventrículo izquierdo (FEVI) (volumen de eyección dividido por el diámetro telediastólico). Una de las explicaciones para este hecho es la

capacidad pronóstica de la FEVI, por lo que este criterio ha sido ampliamente utilizado en los estudios clínicos aleatorizados para seleccionar a los pacientes en los que se presupone una peor evolución clínica ( $FEVI \leq 35\%$ ) y que, por lo tanto, se pueden beneficiar más de los avances terapéuticos.

En la IC-FER, la disfunción sistólica se acompaña habitualmente de un aumento de los diámetros y volúmenes ventriculares, como mecanismo compensador para mantener el gasto cardíaco. Tradicionalmente, se ha considerado la FEVI reducida cuando su valor es inferior al 50%, aunque en numerosos estudios clínicos se han empleado valores de corte diferentes ( $<40\%$  ó  $<45\%$ ). De hecho, las últimas Guías de IC de la *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) (2013) establecen este punto de corte en el 40%<sup>12</sup>. Las recientes Guías de Ecocardiografía conjuntas de la Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía (2015) establecen nuevos valores de corte para la disfunción sistólica:  $FEVI < 52\%$  para los hombres y  $< 54\%$  para las mujeres, por ecocardiografía bidimensional o tridimensional<sup>13</sup>. La valoración de la FEVI es en gran medida dependiente de la prueba de imagen empleada (ecocardiografía, cardiorr resonancia magnética, entre otros), del operador, y de los métodos de análisis utilizados. Estos últimos han evolucionado mucho en el campo de la ecocardiografía en las últimas décadas, por lo que es posible detectar alteraciones de la función sistólica en un miocardio con FE aparentemente conservada; por este motivo se emplea el concepto de FE "preservada" en vez de "normal"<sup>14</sup>.

La IC-FEP incluye aquellos pacientes que no presentan disfunción sistólica. Los diámetros ventriculares se muestran igualmente conservados, encontrando entre las alteraciones más características un incremento del grosor miocárdico y del volumen auricular izquierdo<sup>15,16</sup>.

En cuanto a la evolución clínica e historia natural de la IC, también es necesario realizar algunas matizaciones. Los pacientes que nunca han tenido signos o síntomas



de IC pero que presentan una FEVI reducida, deben ser incluidos en el concepto de disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática. Aquellos que han presentado en alguna ocasión síntomas de IC (con un debut inicial que puede ser agudo o más insidioso) se les considera como pacientes con IC crónica, aunque puedan encontrarse en ocasiones asintomáticos gracias al tratamiento recibido. Por último, una característica esencial de la IC es la presencia de reagudizaciones sintomáticas periódicas, constituyendo la IC crónica reagudizada. En ocasiones, los síntomas se presentan de forma abrupta, sin existir un diagnóstico previo de IC. A estas dos últimas situaciones clínicas, que tienen como denominador común la presencia de síntomas y signos marcados de IC (con la diferencia de existir o no un diagnóstico previo), se les incluye bajo el concepto más global de ICA.

Las Guías norteamericanas de la ACCF/AHA reconocen distintos estadios de la IC, en función de la existencia o no de daño miocárdico y de la presencia de síntomas y signos de IC (**Tabla 1**)<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca por estadios de la ACCF/AHA.** IC: insuficiencia cardiaca. *Modificado de Yancy CW et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-e239.*

Estadios de la IC	Características
<b>A</b>	Alto riesgo de desarrollar IC, pero sin existir alteración estructural cardiaca ni síntomas de IC.
<b>B</b>	Enfermedad estructural cardiaca, pero sin signos ni síntomas de IC.
<b>C</b>	Enfermedad estructural cardiaca con síntomas actuales o previos de IC.
<b>D</b>	IC refractaria que requiere intervenciones especiales.

El estadio A (alto riesgo de desarrollar IC, pero sin existir alteración estructural cardiaca ni síntomas de IC) supone una llamada de atención sobre la importancia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos cuya presencia aumenta la probabilidad de desarrollar algún tipo de cardiopatía estructural, con el fin de poner de relieve la importancia de su adecuado control. El estadio B (enfermedad estructural cardiaca pero sin signos ni síntomas de IC) incluye a los pacientes con infarto de miocardio previo, remodelado ventricular izquierdo incluyendo la hipertrofia ventricular y la

disfunción sistólica, y aquellos con valvulopatías asintomáticas que nunca han desarrollado síntomas de IC. Se estima que el número de pacientes que se encuentra en este estadio B es 3-4 veces mayor que la suma de los estadios C y D juntos<sup>17,18</sup>. La prevalencia de la disfunción ventricular asintomática puede llegar al 3-6% de la población, especialmente y con progresivo incremento en las edades avanzadas<sup>19</sup>. La disfunción diastólica asintomática es todavía más frecuente, con una prevalencia estimada cercana al 30%<sup>20</sup>.

Por último, según su capacidad de esfuerzo los pacientes con IC se estratifican en la denominada clasificación funcional de la NYHA (**Tabla 2**)<sup>11</sup>. Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada en los ensayos clínicos para seleccionar a los pacientes según la limitación física condicionada por sus síntomas.

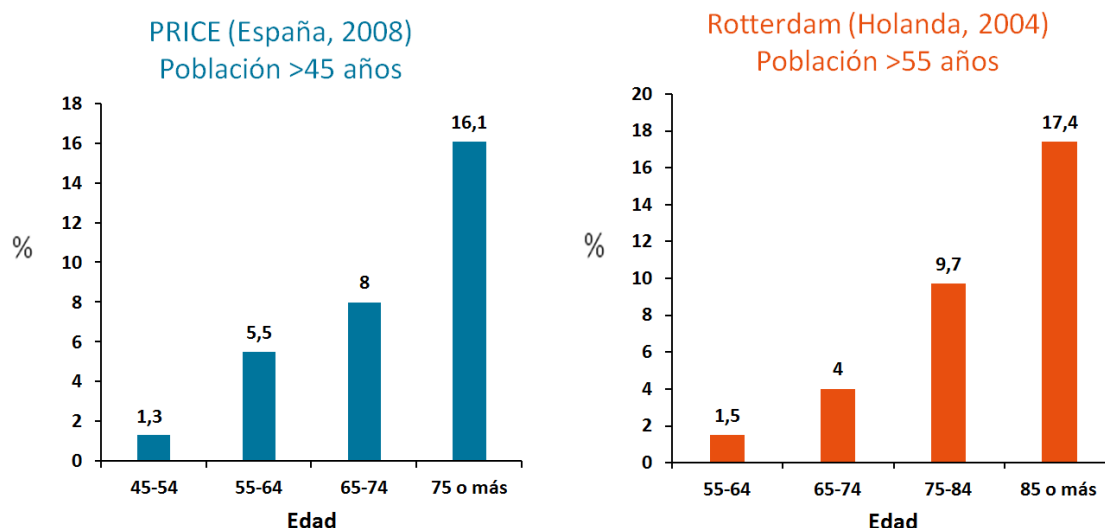
**Tabla 2. Clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) en función de la gravedad de los síntomas y de la limitación para la actividad física.**

NYHA	Características
<b>Clase I</b>	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase II</b>	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor de lo habitual resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.

## EPIDEMIOLOGÍA

La IC se considera una de las pandemias emergentes del siglo XXI. Aproximadamente, 1-2% de la población adulta (55-64 años) de los países desarrollados tiene IC<sup>21,22</sup>. Esta prevalencia aumenta hasta >10% en los mayores de 70 años, alcanzando el 17% en los mayores de 85 años (**Figura 1**). El incremento de la

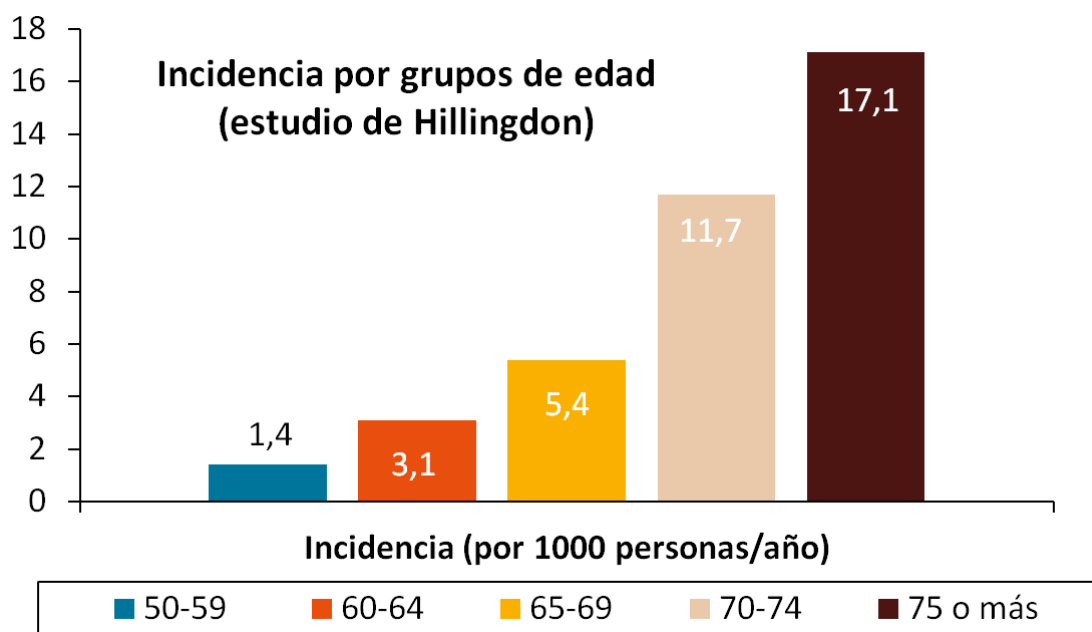
prevalencia de la IC se atribuye al envejecimiento progresivo de la población, y a la mayor supervivencia de los pacientes con IC y otras enfermedades cardiovasculares.



**Figura 1. Incremento de la prevalencia con la envejecimiento de la población.** Modificado de: a) Anguita Sánchez M. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9; b) Bleumink GS. *Eur Heart J.* 2004;25:1614-9.

El estudio de Gómez-Soto et al, analizó la incidencia de la IC en nuestro país, en concreto en la población de Puerto Real (Cádiz), encontrando cifras de 3,90/1.000 personas-año en 2007<sup>23</sup>. El diagnóstico de IC se basó en este estudio en los criterios de Framingham. Incidencias semejantes se han encontrado en otros estudios europeos, como los de Rotterdam y Hillingdon (**Figura 2**)<sup>22,24</sup>.

En cuanto a la prevalencia de la IC en España, se han realizado dos estudios de base poblacional, PRICE y EPISERVE (prevalencias de 6,8% y 4,7%, respectivamente). Ambos estudios difieren en la metodología de selección de la muestra y en el ámbito de inclusión (cardiología en PRICE; atención primaria, medicina interna y cardiología en el EPISERVE)<sup>25,26</sup>. Cifras similares encontramos en otros estudios de ámbito regional<sup>3,27</sup>.



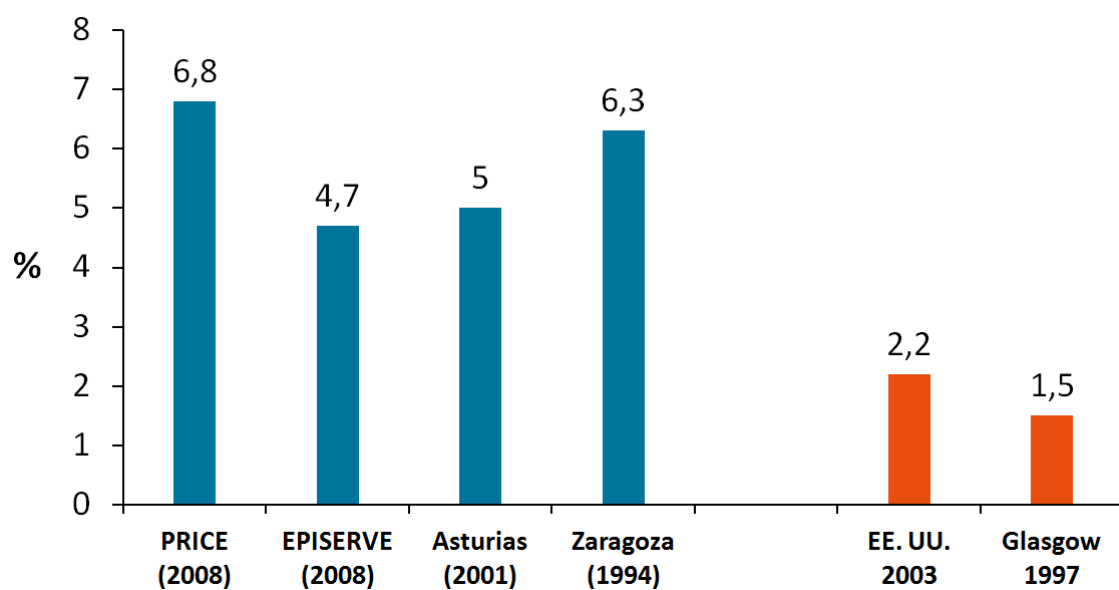
**Figura 2. Incidencia de insuficiencia cardiaca en el estudio Hillingdon.** *Modificado de Cowie MR. Eur Heart J. 1999;20:421-8.*

Existen dos publicaciones que han analizado la prevalencia empleando bases de datos administrativas y episodios codificados con el sistema CIE, encontrando cifras de prevalencia claramente inferiores (Lérida, 1%; Madrid, 0,69%)<sup>28,29</sup>. En general, las cifras de prevalencia de estudios españoles son superiores a otras reportadas por análisis europeos con adecuado diseño (en torno al 1,5%), por lo que las discrepancias encontradas probablemente se deban a las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios (**Figura 3**)<sup>24</sup>.

En conclusión, son pocos los estudios epidemiológicos que han intentado esclarecer la prevalencia y la incidencia de la IC en España, y los resultados obtenidos son discordantes con otros países de nuestro entorno, por lo que sería deseable disponer de estudios con mayor calidad metodológica para obtener datos más reales y fiables.

Muchas personas tienen factores predisponentes o de riesgo para desarrollar IC (enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión arterial [HTA]), por lo que la actuación temprana sobre ellos y su control puede ser esencial para evitar el desarrollo de la

enfermedad. En el estudio de Ammar et al, el 56% de la población mayor de 45 años presentaba factores predisponentes a IC<sup>30</sup>. Se han desarrollado varias puntuaciones que intentan predecir el riesgo de desarrollar IC, como es la del estudio Health ABC en pacientes con edades comprendidas entre 70 y 79 años; esta puntuación es fácil de calcular, pero su capacidad de discriminación fue solamente moderada (estadístico C 0,72)<sup>31</sup>. El modelo desarrollado a partir de los resultados del estudio ARIC ofrece una capacidad predictiva semejante a la encontrada en el Health ABC, aunque en este caso se añaden otras variables como son la raza, el sexo, la presencia de diabetes y el índice de masa corporal<sup>32</sup>. En ambos casos, los modelos predictivos mejoran significativamente con la adición de los valores individuales de NT-proBNP. El empleo de alguna de estas puntuaciones puede resultar de interés para detectar a aquellos pacientes de la comunidad que presentan riesgo elevado de desarrollar IC.



**Figura 3. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en España y en otros países.**

La IC-FEP presenta un perfil epidemiológico diferente. Se trata de pacientes más añosos, y con una mayor proporción de mujeres y de obesidad<sup>33,34</sup>. Su prevalencia parece que está aumentando en las últimas décadas<sup>35</sup>. Algunas comorbilidades son también más frecuentes en este subgrupo de pacientes con IC, como son la anemia, la HTA y la fibrilación auricular, en comparación con los pacientes con IC-FER<sup>36</sup>.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la IC es variada, y difiere entre distintos grupos poblacionales (**Tabla 3**)<sup>37</sup>. Algunas de ellas tienen base genética<sup>38</sup>. No hay una clasificación satisfactoria o consensuada para las causas de la IC, y sí muchas superposiciones entre las posibles categorías. Al menos la mitad de los pacientes con IC tienen IC-FER. Entre las causas de ésta última, la más frecuente es la cardiopatía isquémica crónica que representa aproximadamente dos tercios de los casos; la HTA y la diabetes son sin duda factores frecuentes que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La IC-FEP presenta una etiología diferenciada de la IC-FER. En ella, es menos frecuente la cardiopatía isquémica crónica, prevaleciendo la HTA y la fibrilación auricular<sup>33,34</sup>.

En los pacientes con alta probabilidad de desarrollar IC, el tratamiento agresivo de los factores predisponentes de IC modificables puede reducir de forma substancial dicho riesgo. Entre ellos, se encuentra la HTA, la diabetes, la dislipemia y la obesidad. Especialmente, el control de las cifras de presión arterial a largo plazo puede reducir el riesgo de desarrollar IC en más del 50%<sup>39,40</sup>. La elección del fármaco antihipertensivo ideal se debe fundamentar en las guías internacionales publicadas; la información procedente del metanálisis de Sciarretta et al, sugiere que los diuréticos, los IECAs y los ARA II son los agentes farmacológicos con mayor capacidad de reducir éste riesgo<sup>40</sup>. Una alta proporción de pacientes con miocardiopatía dilatada pueden presentar una agregación familiar, definida como 2 o más familiares cercanos afectados<sup>12</sup>. En estos casos es preciso realizar pruebas genéticas, y referir al paciente a una unidad especializada de genética cardiovascular. Sin embargo, las mutaciones patogénicas se identifican sólo en el 30-35% de los casos familiares, por lo que los resultados negativos en estas pruebas no eliminan la posibilidad de una miocardiopatía hereditaria<sup>41</sup>. Los familiares sanos de primer grado deben realizarse una ecocardiografía de *screening* cada 3-5 años. La miocardiopatía hipertrófica y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho pueden ser también hereditarias, por lo que se recomienda también el estudio y el consejo genético en estas patologías<sup>42</sup>.

**Tabla 3. Etiología de la insuficiencia cardiaca.**

<b>Miocardiopatías</b> 1. Enfermedad arterial coronaria. 2. Hipertensión arterial. 3. Miocardiopatía. a) Familiar: Hipertrofica, dilatada, miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, restrictiva, ausencia de compactación ventricular. b) Adquirida: I. Miocarditis (miocardiopatía inflamatoria): infecciosa: bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica, por raquitismo, viral. Inmunomediada: toxoide tetánico, vacunas, enfermedad sérica, fármacos, miocarditis linfocítica o de células gigantes, sarcoidosis, autoinmunidad, eosinofílica (Churg-Strauss). Tóxica: fármacos/drogas (p. ej., quimioterapia, cocaína, etc.), alcohol, metales pesados (cobre, hierro, plomo). II. Endocrina/nutricional: feocromocitoma, déficit vitamínico (p. ej., tiamina), déficit de selenio, hipofosfatemia, hipocalcemia. III. Embarazo. IV. Infiltración: amiloidosis, malignidad.
<b>Valvulopatías</b> Mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar.
<b>Enfermedades pericárdicas</b> Pericarditis constrictiva, derrame pericárdico.
<b>Enfermedades endocárdicas</b> Afección endomiocárdica con hipereosinofilia (síndrome hipereosinofílico [SHE]), afección endomiocárdica sin hipereosinofilia (p. ej., fibrosis endomiocárdica [FEM]), fibroelastosis endocárdica.
<b>Cardiopatías congénitas</b>
<b>Arritmias</b> Taquiarritmia: auricular, ventricular. Bradiarritmia: disfunción del nódulo sinusal.
<b>Trastornos de la conducción</b> Bloqueo auriculoventricular.
<b>Estados de alto rendimiento</b> Anemia, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa.
<b>Sobrecarga de volumen</b> Insuficiencia renal, iatrogénica.

## FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

La fisiopatología de la IC es compleja y, aún actualmente, no suficientemente entendida. Desde que Braunwald E publicara en 1967 su artículo "*Mechanisms of contraction of the normal and failing heart*", se han ido desarrollando múltiples "modelos" que intentan explicar, desde perspectivas distintas, los cambios

fisiopatológicos que acontecen en la IC: el modelo hemodinámico, el modelo de la matriz extracelular, el modelo cardiorrenal, el modelo neurohumoral, el modelo del metabolismo anormal del calcio, el modelo de muerte celular, y el modelo genético<sup>43-48</sup>.

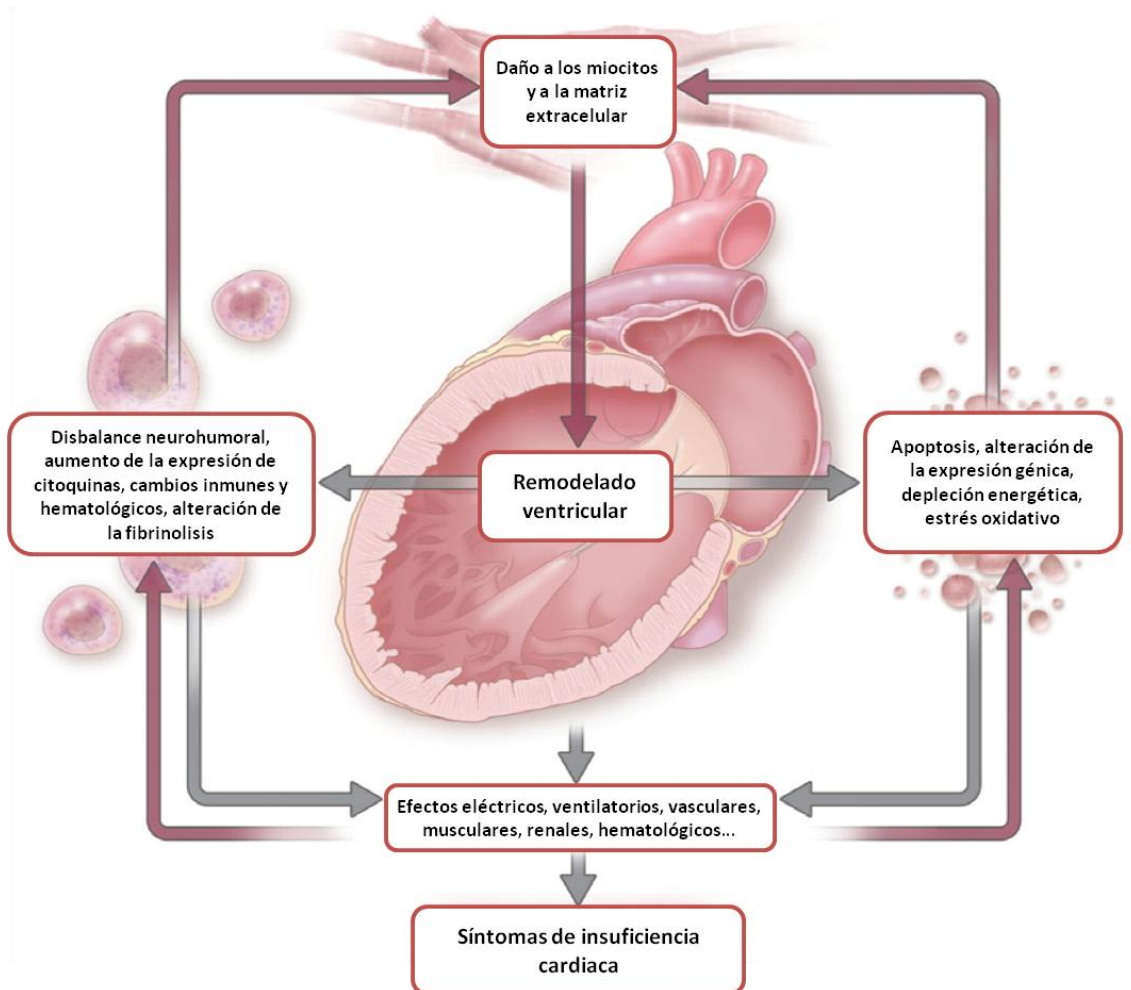
En los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (por ejemplo, tras un infarto de miocardio), los mecanismos compensadores de los miocitos supervivientes y de la matriz extracelular para mantener el gasto cardiaco llevan a un remodelado ventricular patológico, con dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica progresivas<sup>49,50</sup>. Entre estos mecanismos adaptativos juega un papel nuclear la activación de sistemas neurohormonales, especialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático. Ambos, no sólo contribuyen al deterioro progresivo de la función cardiaca, sino también de otros muchos órganos y sistemas como son los vasos sanguíneos, los riñones, los músculos, la médula ósea, los pulmones y el hígado, estableciendo un "círculo vicioso" fisiopatológico que amplifica el daño progresivo y produce muchas de las manifestaciones clínicas de la IC (**Figura 4**)<sup>49,50</sup>. Igualmente, existe una creciente evidencia del papel decisivo de la activación del sistema nervioso simpático en la fisiopatología de la IC-FEP<sup>51</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico inicial o de presunción de la IC debe ser fundamentalmente clínico, por la presentación de los síntomas (disnea, astenia) y signos (crepitantes pulmonares, presión venosa yugular elevada, edemas maleolares) más frecuentes y característicos del síndrome. El diagnóstico diferencial de las posibles manifestaciones clínicas con otras afecciones pulmonares o sistémicas es realmente complejo, especialmente en las personas obesas, ancianas o con enfermedad pulmonar crónica<sup>52-54</sup>. En este sentido, los clásicos criterios diagnósticos de Framingham son insuficientes



para lograr una certeza diagnóstica aceptable<sup>55</sup>. De igual forma, no todos los síntomas y signos tienen igual valor para establecer una probabilidad diagnóstica clínica inicial adecuada, debiendo seleccionar aquellos que por ser más típicos o más específicos nos permiten alcanzar una probabilidad diagnóstica pre-test más elevada (**Tabla 4**)<sup>56,57</sup>.



**Figura 4. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca sistólica.** Modificado de McMurray JJ. *N Engl J Med.* 2010;362(3):228-38.

La confirmación diagnóstica de la IC es necesaria en todos los casos, por sus graves implicaciones pronósticas, y para así poder iniciar un tratamiento adecuado según la etiología de la enfermedad. Por ello, es necesario siempre emplear pruebas complementarias que nos confirmen la anormalidad estructural o funcional cardíaca subyacente, que puede tener orígenes muy diversos: disfunción miocárdica sistólica o

diastólica, enfermedad valvular, alteraciones del pericardio, del endocardio, del ritmo o de la conducción cardíaca, entre otras.

**Tabla 4. Síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca.** rpm: respiraciones por minuto. *Modificada de McMurray JJ et al. Eur J Heart Fail. 2012;14:803–69.*

Síntomas	Signos
<b>Típicos</b> Disnea. Ortopnea. Disnea paroxística nocturna. Baja tolerancia al ejercicio. Fatiga, cansancio, tiempo prolongado de recuperación tras el ejercicio. Aumento del diámetro de tobillos.	<b>Más específicos</b> Presión venosa yugular elevada. Reflujo hepatoyugular. Tercer tono (ritmo de galope). Impulso apical desplazado lateralmente. Soplo cardíaco.
<b>Menos típicos</b> Tos nocturna. Sibilancias. Aumento de peso (>2 kg por semana). Pérdida de peso (caquexia cardíaca). Confusión. Depresión. Palpitaciones. Síncope.	<b>Menos específicos</b> Edemas periféricos (tobillos, sacro, escrotal). Crepitantes pulmonares. Hipoventilación pulmonar. Matidez en las bases pulmonares (derrame pleural). Taquicardia. Pulso irregular. Taquipnea (>16 rpm). Hepatomegalia. Ascitis. Pérdida de masa muscular (caquexia).

En este sentido, tienen especial valor el ecocardiograma y los péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) (**Tabla 5**). Todas las recomendaciones sobre pruebas complementarias en las Guías Europeas de IC son de clase C (consenso de expertos), lo que constituye un reflejo más de la dificultad diagnóstica de este síndrome<sup>10</sup>. Las pruebas iniciales recomendadas en todos los casos son el análisis de sangre, el electrocardiograma y el ecocardiograma.

En el análisis general de sangre podemos encontrar alteraciones relacionadas con la etiología de la IC, como son la anemia, la ferropenia o las enfermedades tiroideas. Igualmente, es una prueba obligada para valorar la función renal y los niveles

de sodio y de potasio, que es necesario monitorizar al inicio del tratamiento de la IC y que son frecuentemente alterados por el mismo. La determinación de la glucemia y de la función hepática resultan igualmente de valor en los pacientes con IC.

**Tabla 5. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.** AI: aurícula izquierda. IC: insuficiencia cardiaca. IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo. <sup>#</sup>Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEP) y en los pacientes tratados con diuréticos. *Modificada de McMurray JJ et al. Eur J Heart Fail. 2012;14:803-69.*

***El diagnóstico de la IC-FER requiere que se cumplan tres condiciones:***

1. Síntomas típicos de IC.
2. Signos típicos de IC<sup>#</sup>.
3. FEVI reducida.

***El diagnóstico de la IC-FEP requiere que se cumplan cuatro condiciones:***

1. Síntomas típicos de IC.
2. Signos típicos de IC<sup>#</sup>.
3. FEVI normal o sólo levemente reducida, y VI no dilatado.
4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del VI, dilatación de AI) y/o disfunción diastólica.

El electrocardiograma (ECG) nos permite observar posibles alteraciones del ritmo (la fibrilación auricular es muy prevalente en la IC) o de la conducción, la hipertrofia ventricular izquierda, y la existencia de ondas Q patológicas, entre otras. La presencia de un ECG completamente normal en el contexto de un paciente con sospecha de ICA hace muy improbable el diagnóstico (<2%)<sup>58</sup>. En la IC crónica, el valor predictivo negativo del ECG es algo menor (<10-14%)<sup>59</sup>.

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas secretadas en cantidades elevadas ante la presencia de cardiopatía, o por incremento en la presión dentro de las cámaras cardiacas<sup>60</sup>. Sus niveles también se incrementan con la edad, y pueden estar falsamente reducidos en las personas obesas<sup>54</sup>. Los péptidos natriuréticos más comúnmente empleados son el BNP y el NT-proBNP. La presencia de

valores normales de cualquier de ellos (ICA: NT-proBNP <300 pg/mL, BNP <100 pg/mL; IC crónica: NT-proBNP <125 pg/mL, BNP <35 pg/ml) en un paciente que no recibe tratamiento prácticamente excluye la presencia de cualquier cardiopatía significativa, dado su elevado valor predictivo negativo, haciendo innecesaria la realización de un ecocardiograma<sup>60-64</sup>. Todo lo anterior es cierto en aquellos pacientes en los que la probabilidad pre-test de IC se encuentra en torno al 50% (máxima incertidumbre diagnóstica), ya que es sólo entonces cuando el valor predictivo negativo de la prueba es máximo; en cambio, si la probabilidad pre-test es alta (por ejemplo, por la presencia de un infarto de miocardio previo), es inexcusable la realización de un ecocardiograma para confirmar o descartar el diagnóstico. Volpe et al nos revisa en un reciente artículo la utilidad actual de los péptidos natriuréticos y sus perspectivas de futuro<sup>65</sup>.

El ecocardiograma bidimensional (2D) o tridimensional (3D) ofrece información sobre los volúmenes ventriculares, la función valvular, el grosor miocárdico y la función sistólica y diastólica, entre otros, con gran disponibilidad, seguridad, adecuada precisión y bajo coste (**Tabla 6**)<sup>66-70</sup>. Recientemente, se han modificado los valores de corte de normalidad de la FEVI, situándose en >52% para los hombres y > 54% para las mujeres<sup>13</sup>. Hoy en día es posible una valoración más precisa de la función sistólica que con el método tradicional de Simpson modificado, mediante la medición de la excursión sistólica del anillo mitral, la velocidad sistólica del Doppler tisular, el *strain* y el *strain rate*; no obstante, todas ellas tienen el problema de una menor reproducibilidad y estandarización de los valores de corte de normalidad, por lo que no se recomiendan para la valoración rutinaria de todos los pacientes<sup>13</sup>. La valoración correcta de la función diastólica sigue siendo un reto para cualquiera de las técnicas de imagen, que es a la vez dependiente de la edad, de la frecuencia cardíaca y de la superficie corporal, entre otros<sup>71</sup>. Ningún parámetro de forma aislada es suficiente para establecer el diagnóstico de disfunción diastólica, por lo que se recomienda integrar la información derivada del estudio 2D (hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de la aurícula izquierda), el patrón transmitral del Doppler pulsado y el cociente E/e' del Doppler tisular (>15, altas presiones de llenado) (**Tabla 7**)<sup>13</sup>.

**Tabla 6. Alteraciones ecocardiográficas frecuentes en el paciente con insuficiencia cardiaca.**  
AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
HP: hipertensión pulmonar. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardiaca. IVT: integral  
velocidad tiempo. IM: insuficiencia mitral. TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspide.  
VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

Medida	Alteración	Implicaciones clínicas
<b>Parámetros relacionados con la función sistólica</b>		
FEVI	Reducida (<50%)	Disfunción sistólica global del VI
Acortamiento fraccional	Reducida (<25%)	Disfunción sistólica radial del VI
Función regional del VI	Hipocinesia, acinesia, discinesia	Infarto miocárdico/isquemia
Dimensión telediastólica del VI	Aumentada (diámetro $\geq 60$ mm, $>32$ mm/m <sup>2</sup> , volumen $>97$ mL/m <sup>2</sup> )	Sobrecarga de volumen, probable IC
Dimensión telesistólica del VI	Aumentada (diámetro $\geq 45$ mm, $>25$ mm/m <sup>2</sup> , volumen $>43$ mL/m <sup>2</sup> )	Sobrecarga de volumen, probable IC
IVT tracto de salida del VI	Reducida (<15 cm)	Reducción del volumen de eyección
<b>Parámetros relacionados con la función diastólica</b>		
Parámetros de disfunción diastólica del VI	Alteraciones del patrón de llenado mitral, velocidades tisulares (e') o relación E/e'	Indica el grado de disfunción diastólica y sugiere el estado de las presiones de llenado
Volumen indexado de la AI	Aumentado (volumen $>34$ mL/m <sup>2</sup> )	Aumento de las presiones de llenado del VI. Valvulopatía mitral
Índice de masa del VI	Aumentado: $>95$ g/m <sup>2</sup> en mujeres y $>115$ g/m <sup>2</sup> en hombres	HTA, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica
<b>Parámetros relacionados con la función valvular</b>		
Anatomía valvular y función	Estenosis o insuficiencia valvular (especialmente estenosis aórtica e insuficiencia mitral)	Puede ser causa de la IC o factor añadido o resultado (IM secundaria). Evaluar severidad y consecuencias
<b>Otros parámetros</b>		
Función del VD	Reducida (TAPSE $<16$ mm)	Disfunción sistólica del VD
Velocidad de insuficiencia tricuspídea	Aumentada ( $>3,4$ m/s)	Aumento de la presión sistólica en el VD
Vena cava inferior	Dilatada, sin colapso inspiratorio	Aumento de la presión de la AD, disfunción del VD, sobrecarga de volumen y posible HP
Pericardio	Derrame, hemopericardio, calcificación	Considerar taponamiento, constricción, pericarditis

**Tabla 7. Clasificación ecocardiográfica y grados de severidad de la función diastólica.** AI: aurícula izquierda. DTI: Doppler tisular. TD: tiempo de deceleración. VI: ventrículo izquierdo.

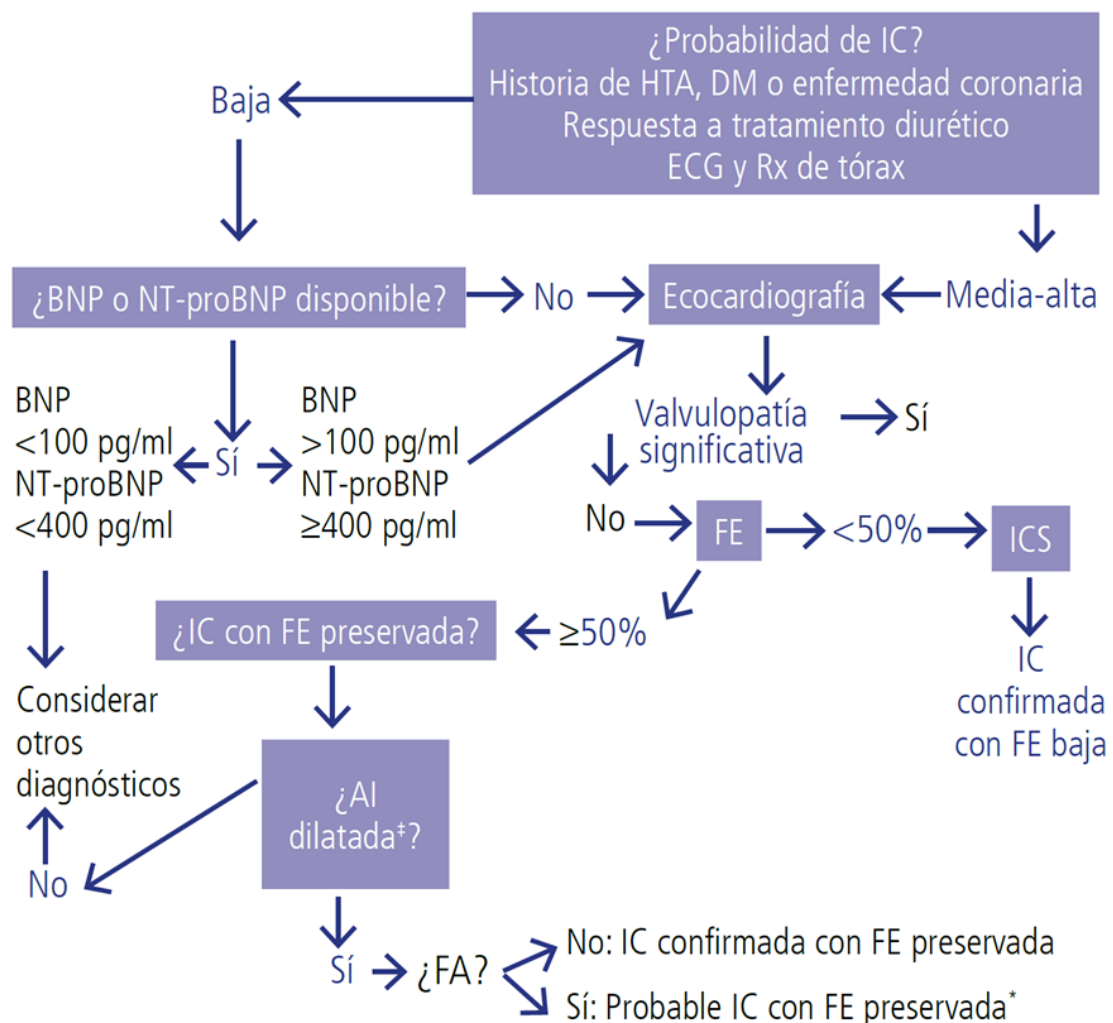
	Normal	Ligera (Alteración de la relajación)	Moderada (Pseudonormal)	Severa (Restricción reversible)	Severa (Restricción fija)
Relajación del VI	Normal	↓	↓	↓	↓
Presión de AI	Normal	Normal	↑	↑↑	↑↑↑
Llenado mitral					
E/A	≥0,8	<0,8	0,8-2	≥2	≥2
TD (ms)	<220	>220	160-220	<160	<160
DTI $e'_{sep}$ ; $e'_{lat}$ (cm/s)	≥8; ≥10	<8; <10	<8; <10	<8; <10	<8; <10
E/ $e'_{lat}$	<8	<8	≥8 - 12	>12	>12
Flujo de vena pulmonar	PVS > PVD	PVS > PVD	PVS < PVD	PVS < PVD	PVS < PVD
Duración onda A pulm. – onda A mitral (ms)	<30	<30	≥30	≥30	≥30

Con las pruebas hasta ahora mencionadas, es posible realizar una correcta aproximación al diagnóstico de certeza de la IC. La Sociedad Europea de Cardiología nos propone un algoritmo diagnóstico para confirmar o descartar la IC, con recomendaciones diferenciadas según el inicio agudo o no agudo de las manifestaciones clínicas<sup>10</sup>. Manzano et al, publicaron recientemente otro algoritmo enfocado al diagnóstico de la IC en los pacientes ancianos (**Figura 5**)<sup>72</sup>.

El resto de las pruebas complementarias se reserva habitualmente para aquellos pacientes en los que el diagnóstico continua siendo incierto a pesar de las exploraciones iniciales, o cuando es preciso una investigación más profunda sobre la posible etiología de la IC. La radiografía de tórax puede mostrar signos de congestión pulmonar, y es especialmente útil para el diagnóstico diferencial con la enfermedad pulmonar.

El ecocardiograma transesofágico se emplea habitualmente para el estudio de la insuficiencia mitral funcional, consecuencia en muchos casos de la progresiva dilatación ventricular. El ecocardiograma de estrés permite detectar la presencia de isquemia inducible, y estudiar la posible viabilidad del miocardio no contráctil; también es útil para el estadiaje de la severidad en pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente y disfunción ventricular<sup>73</sup>.



**Figura 5. Algoritmo diagnóstico en pacientes ancianos con sospecha de insuficiencia cardíaca.** AI: aurícula izquierda. BNP: péptido natriurético tipo B. DM: diabetes mellitus. ECG: electrocardiograma. FA: fibrilación auricular. FE: fracción de eyección. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardíaca. ICS: insuficiencia cardíaca sistólica. Rx: radiografía. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B. *Modificado de Manzano L. Eur J Heart Fail. 2012;14:1097-103.*

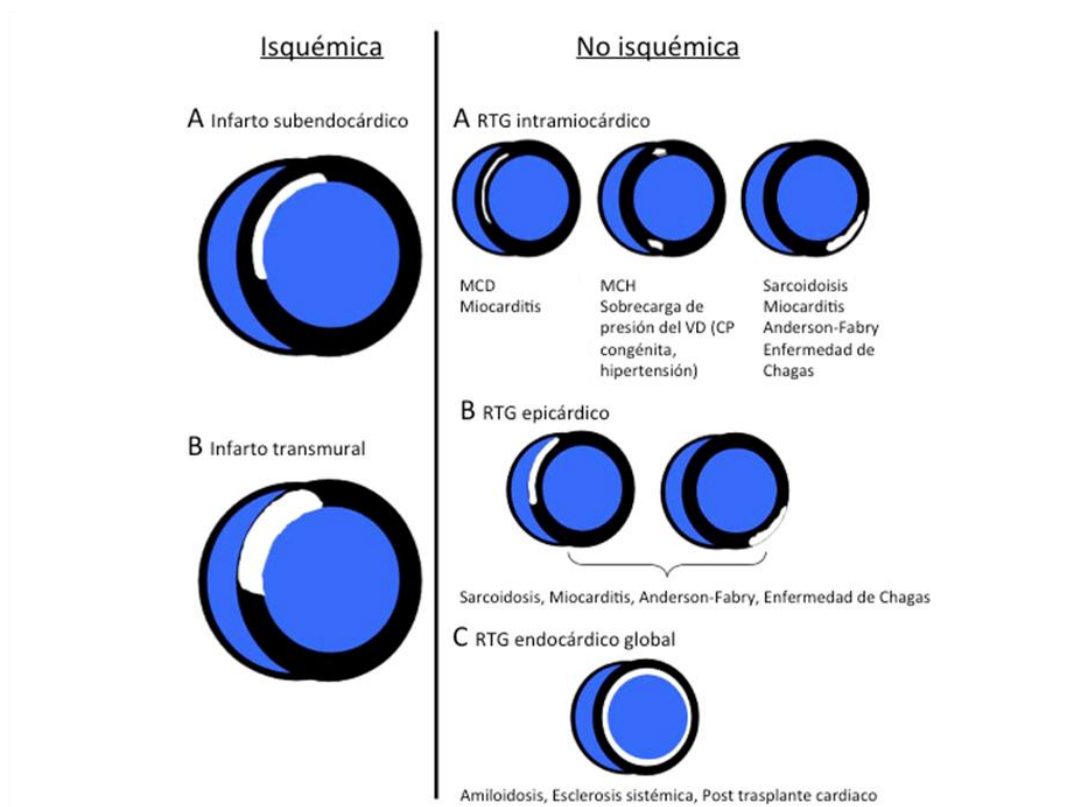
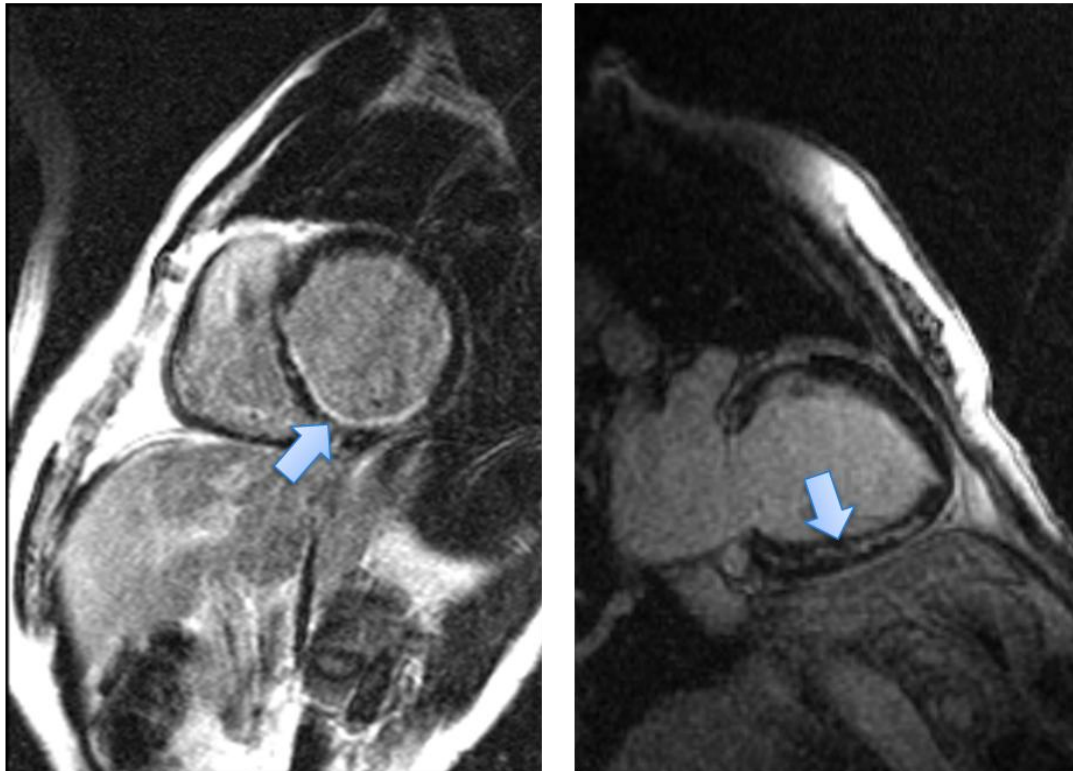
Las técnicas isotópicas (Gated SPECT y PET) permiten igualmente el estudio de la isquemia y de la viabilidad miocárdicas. Su uso ha descendido en los últimos años en favor de otras técnicas de imagen<sup>74</sup>.

La resonancia magnética cardíaca permite una precisa valoración anatómica, considerándose el "patrón oro" para el estudio de los volúmenes de las cámaras cardíacas, la masa miocárdica y la contractilidad regional<sup>75,76</sup>. Es igualmente, una técnica excelente para detectar la existencia de isquemia inducible y la presencia de zonas fibróticas no viables (realce tardío), así como para el estudio de enfermedades inflamatorias o infiltrativas, cardiomiopatías, tumores, alteraciones del pericardio o cardiopatías congénitas complejas (**Figura 6**)<sup>77</sup>.

La principal utilidad de la TC (tomografía computerizada) coronaria en la IC es descartar la enfermedad coronaria significativa en pacientes con baja probabilidad pre-test de presentarla. La coronariografía sigue siendo la técnica de elección en pacientes con angina de pecho que se consideran candidatos a revascularización coronaria, especialmente ante la presencia de disfunción sistólica; y en el contexto de la ICA grave o del shock cardiogénico a consecuencia de un síndrome coronario agudo<sup>78,79</sup>.

Existen otras pruebas que son empleadas con menos frecuencia. El estudio hemodinámico cardíaco se reserva para la evaluación de pacientes candidatos a trasplante cardíaco o a asistencias ventriculares mecánicas; o ante la sospecha de una miocardiopatía constrictiva o restrictiva. La prueba de esfuerzo o ergometría (con o sin consumo de oxígeno) valora la capacidad de esfuerzo y la presencia de síntomas limitantes durante el mismo<sup>80</sup>. El Holter permite investigar posibles arritmias originadas como consecuencia de la propia IC (monitorización de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular permanente), o incluso implicadas en su etiología (bradi o taquiarritmias). Por último, el estudio genético, cada vez con mayor relevancia para el diagnóstico y la estratificación pronóstica de diversas miocardiopatías<sup>81</sup>.





**Figura 6. Cardiorresonancia magnética.** Flechas azules: realce tardío con gadolinio (RTG). CP: cardiopatía. MCD: miocardiopatía dilatada. MCH: miocardiopatía hipertrófica. VD: ventrículo derecho. *Modificado de Mahrholdt H. Eur Heart J. 2005;26 1461-74.*

En la **Tabla 8** se presentan las indicaciones y la utilidad de las técnicas de imagen más empleadas para el estudio de la IC.

**Tabla 8. Indicaciones y utilidad de las técnicas de imagen más empleadas para el estudio de la insuficiencia cardíaca.** DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Eco: ecocardiograma. FE: fracción de eyección. MCH: miocardiopatía hipertrófica. MCP: miocardiopatía. PET: tomografía por emisión de positrones. RM: resonancia magnética. SPECT: Tomografía de emisión por fotón único. TCMD: tomografía computerizada multidetector. VTD: volumen telediastólico. VTS: volumen telesistólico.

		Eco	RM	SPECT	TCMD	PET
<b>Remodelado/disfunción</b>						
Ventrículo izquierdo:	VTD	++	+++	++	++	++
	VTS	++	+++	++	++	++
	FE	++	+++	++	++	++
	Masa	++	+++	-	++	-
Ventrículo derecho:	VTD	++	+++	-	++	-
	VTS	++	+++	-	++	-
	FE	++	+++	-	++	-
	Masa	++	+++	-	++	-
F. diastólica		+++	+	-	-	-
<b>Etiología</b>						
Enfermedad coronaria	Isquemia	+++	+++	+++	-	+++
	Hibernación	+++	+++	+++	-	+++
	Escara	++	+++	++	-	++
	Anatomía	-	-	-	+++	-
Valvular	Estenosis	+++	+	-	++	-
	Insuficiencia	+++	++	-	-	-
Miocarditis		+	+++	-	-	-
Sarcoidosis		+	+++	-	-	++
MCH	MCH	+++	++	-	-	-
	Amiloidosis	++	+++	-	-	-
Miocardiopatía dilatada	Miocarditis	+	+++	-	-	-
	Sdme. eosinofílico	+	+++	-	-	-
	Depósito de hierro	+	+++	-	-	-
DAVD		++	+++	-	+	-
MCP restrictiva	Pericarditis	++	++	-	++	-
	Amiloidosis	++	+++	-	-	-
	Enf. de Fabry	+	+	-	-	-

Hay que destacar que el diagnóstico de IC-FEP presenta un auténtico reto para el clínico, pues es preciso en primer lugar descartar otros posibles orígenes no cardíacos de las manifestaciones clínicas (anemia, enfermedad pulmonar, obesidad, entre otros)<sup>15,16</sup>.

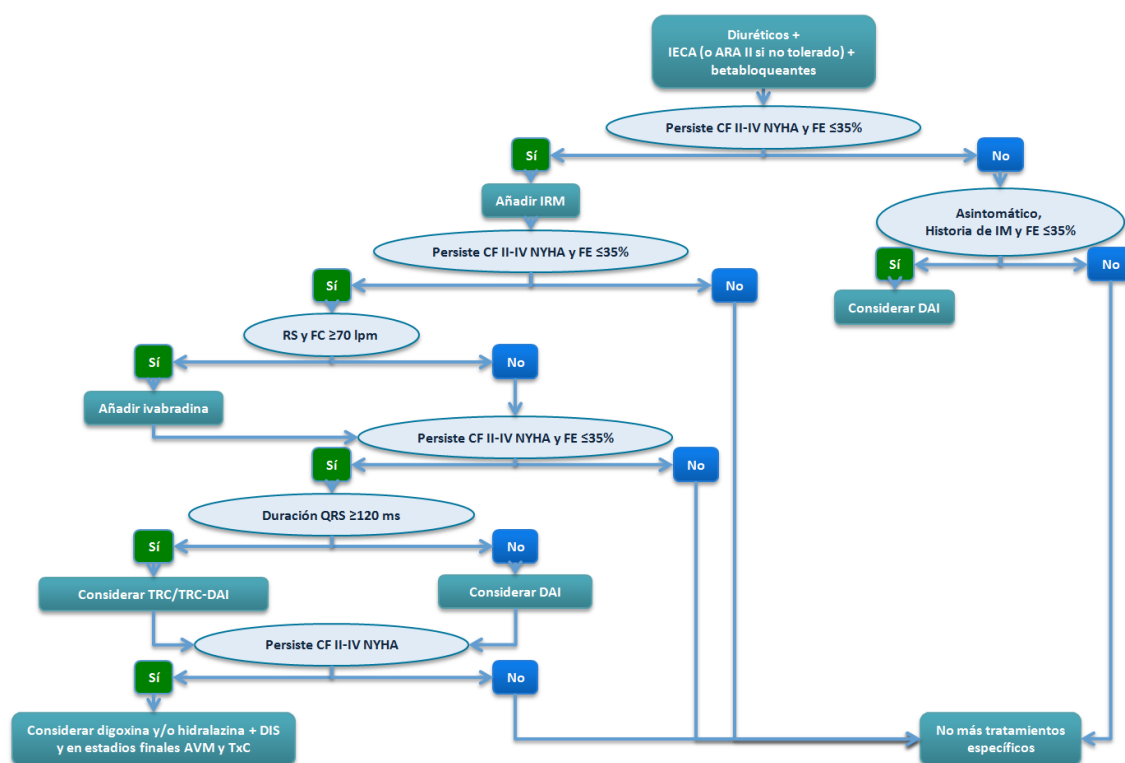
## TRATAMIENTO

Antes de 1990, el comienzo de la era moderna en el tratamiento de la IC, el 60-70% de los pacientes moría en los 5 primeros años tras el diagnóstico, con una tasa muy elevada de hospitalizaciones recurrentes<sup>82,83</sup>. Con el tratamiento actual, las hospitalizaciones han disminuido un 30-50% así como la mortalidad, aunque en menor cuantía<sup>84,85</sup>.

El tratamiento de la IC tiene tres objetivos principales: reducir los síntomas, prevenir las hospitalizaciones y mejorar la supervivencia. Los tres traducen el beneficio del tratamiento en frenar la progresión clínica del síndrome. La mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida son igualmente de gran importancia para los pacientes. En la **Figura 7** se presenta el algoritmo de tratamiento para la IC-FER propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>10</sup>.

### Tratamiento farmacológico de la IC-FER

Los diuréticos son ampliamente utilizados en la IC para aliviar los síntomas y los signos de congestión, con el objetivo de lograr la euvolemia (peso seco). Sin embargo, no existe evidencia científica que confirme su beneficio pronóstico en estos pacientes<sup>86-87</sup>. Los diuréticos de asa y las tiazidas son los más comúnmente empleados. Debe usarse la dosis mínima que sea efectiva, y permitir al paciente un ajuste dinámico de la misma dependiendo de su estado congestivo. Durante largo tiempo se ha debatido cuál es la mejor estrategia de administración de los diuréticos de asa, si los bolos o la perfusión continua<sup>88-90</sup>. Para esclarecerlo se diseñó el estudio DOSE-AHF, en el que no se observaron diferencias significativas entre ambas, ni en los síntomas reportados por el paciente, ni en la función renal, ni en la pérdida neta de líquidos<sup>91</sup>. Una dosis razonable de furosemida en los episodios de descompensación podría ser 2,5 veces la que tomaba el paciente previamente; el empleo de dosis menores puede requerir un tiempo más prolongado de administración del tratamiento intravenoso, o el incremento de la dosis ante la ausencia de la respuesta deseada.



**Figura 7. Algoritmo de tratamiento para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología.** ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. AVM: asistencia ventricular mecánica. CF: clase funcional. DAI: desfibrilador automático implantable. DIS: dinitrato de isosorbide. FC: frecuencia cardiaca. FE: fracción de eyección. IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina. IM: infarto de miocardio. IRM: inhibidor del receptor mineralcorticoide. NYHA: New York Heart Association. RS: ritmo sinusal. TRC: terapia de resincronización cardiaca. TxC: trasplante cardiaco. *Modificado de McMurray JJ. Eur J Heart Fail. 2012;14:803-69.*

En los episodios de descompensación de la IC es frecuente el deterioro consecuente y acompañante de la función renal, constituyendo lo que se denomina el síndrome cardiorrenal tipo 1<sup>92</sup>. No se ha esclarecido todavía la estrategia más adecuada para su tratamiento. El estudio CARRESS-HF observó que la ultrafiltración producía una pérdida de peso semejante al tratamiento con diuréticos más inotrópicos, pero con mayor probabilidad de deterioro de la función renal y otros eventos adversos<sup>93</sup>. Durante muchos años se consideró que la adición de dosis bajas de dopamina al tratamiento diurético ofrecía un beneficio adicional. Los estudios DAD-HF y ROSE-AHF se diseñaron para contrastar ésta hipótesis. En el primero de ellos, la infusión aleatorizada de dosis bajas de furosemida junto a dopamina a 5 µg/kg mejoró

la función renal frente a la administración de altas dosis de furosemida (20 mg/h)<sup>94</sup>. Sin embargo, el estudio ROSE-AHF no encontró diferencias en el volumen de orina ni en la función renal con la adición de dopamina al diurético intravenoso, en pacientes con IC descompensada y disfunción renal<sup>95</sup>. Finalmente, el nesiritide, un péptido recombinante análogo del BNP, se aprobó en EE.UU. tras los estudios iniciales que demostraron su capacidad de mejorar los síntomas y disminuir la presión capilar pulmonar en pacientes con IC descompensada<sup>96</sup>. En los años siguientes, varias publicaciones y metanálisis constataron que su administración podía estar relacionada con el empeoramiento de la función renal y un aumento de la mortalidad en estos pacientes<sup>97</sup>. Estudios posteriores (ASCEND y ROSE-AHF) confirmaron la seguridad del fármaco, al no evidenciar asociación entre la disfunción renal o la modificación de la supervivencia con el empleo de nesiritide; pero, por otro lado, tampoco fueron capaces de confirmar sus posibles beneficios clínicos. Por todo ello, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la ultrafiltración, la dopamina o el nesiritide en pacientes con IC que presentan un síndrome cardiorrenal tipo 1. Un abordaje más conservador consistiría en emplear inicialmente sólo diuréticos intravenosos, y reservar otras terapias para los pacientes refractarios al tratamiento inicial<sup>98</sup>.

Existen tres grupos farmacológicos que están recomendados en prácticamente todos los pacientes con IC-FER (recomendación de clase I, nivel de evidencia A): 1) los betabloqueantes; 2) los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) (o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II] cuando estos no son tolerados); y 3) los antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM)<sup>10</sup>. Los tres ofrecen un beneficio pronóstico sinérgico y complementario. Para poder administrar estos tres grupos farmacológicos con seguridad, pero con el objetivo de la máxima eficacia, se recomienda empezar con dosis bajas de los mismos para incrementarlas progresivamente a lo largo de las semanas siguientes tras comprobar una adecuada tolerancia y ausencia de efectos adversos significativos; en cualquier caso, el objetivo debe ser siempre alcanzar las dosis de estos fármacos que han demostrado beneficio en los estudios clínicos aleatorizados o, en su defecto, las dosis máximas toleradas por

cada paciente (**Tabla 9**). El tratamiento con betabloqueantes e IECAs debe ser iniciado cuanto antes tras el diagnóstico de IC.

**Tabla 9. Dosis de inicio y dosis de mantenimiento de los fármacos potencialmente recomendados en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida.** ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II. ARM: antagonista del receptor mineralcorticoide. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Grupo Farmacológico	Fármacos	Dosis de inicio / día	Dosis objetivo / día
IECAs	Captopril	6,25 mg/8h	50 mg/8h
	Enalapril	2,5 mg/12h	10-20 mg/12h
	Lisinopril	2,5-5 mg	20-35 mg
	Ramipril	2,5 mg	5 mg/12h
	Trandolapril	0,5 mg	4 mg
ARA II	Losartan	50 mg	150 mg
	Valsartan	40 mg/12h	160 mg/12h
	Candesartan	4-8 mg	32 mg
Betabloqueantes	Carvedilol	3,125 mg/12h	25-50 mg/12h
	Bisoprolol	1,25 mg	10 mg
	Metoprolol succinato	12,5-25 mg	200 mg
	Nebivolol	1,25 mg	10 mg
ARM	Espironolactona	25 mg	25-50 mg
	Eplerenona	25 mg	50 mg

Los IECAs se recomiendan, añadidos al tratamiento con betabloqueantes, en todos los pacientes con IC y FEVI <40% para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura. Los estudios CONSENSUS y SOLVD-Treatment aleatorizaron a más de 2.800 pacientes con IC sintomática a placebo frente a enalapril<sup>99,100</sup>. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con diuréticos y digoxina, aproximadamente la mitad con espironolactona, pero menos del 10% recibieron betabloqueantes de forma concomitante. En ambos estudios se redujo de forma significativa la mortalidad total (reducción del riesgo relativo [RRR] 27 y 16%, respectivamente), con un NNT (número de pacientes que es necesario tratar) para reducir un evento de mortalidad de 7 en el estudio CONSENSUS (con un tratamiento durante 6 meses) y 22 en el SOLVD-Treatment (durante 41 meses de tratamiento). El clásico metanálisis de Garg R et. al. encontró una clara disminución de la mortalidad total con tan sólo 3 meses de tratamiento, así como una mejoría de los síntomas, de la capacidad de esfuerzo y de la calidad de vida<sup>101</sup>. Posteriormente, el estudio aleatorizado ATLAS demostró que

también lisinopril a dosis altas era capaz de reducir en un 15% la hospitalización por IC y la mortalidad frente a lisinopril a dosis bajas<sup>102</sup>. Los estudios SOLVD-Prevention (enalapril), SAVE (captopril), AIRE (ramipril) y TRACE (trandolapril) incluyeron pacientes con IC-FER o con disfunción ventricular asintomática tras un IAM; en todos ellos se observó una clara reducción del riesgo de hospitalización por IC y de mortalidad total, con una RRR del 20-27%<sup>103,104</sup>. Para el uso de los IECAs en la práctica clínica, es necesario evaluar inicialmente la función renal, y los valores séricos de sodio y de potasio, así como su monitorización a lo largo del tratamiento, especialmente durante las primeras semanas. La hipotensión y la hiperpotasemia son efectos secundarios frecuentes, mientras que la tos es uno de los más típicos de este grupo farmacológico<sup>105</sup>.

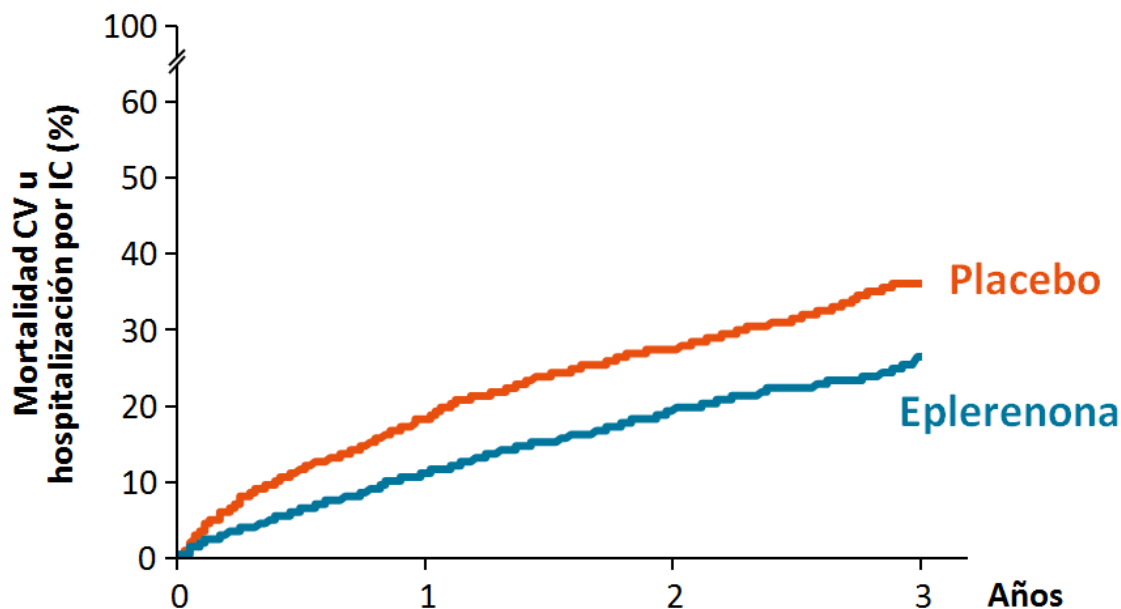
Los betabloqueantes han demostrado mejorar la FEVI (remodelado inverso), son anti-isquémicos, y reducen las hospitalizaciones recurrentes, el riesgo de muerte súbita y la mortalidad total. Por ello, se recomiendan, añadidos al tratamiento con IECAs (o ARA II si estos no son tolerados), en todos los pacientes con IC y FEVI < 40%. Tres grandes estudios aleatorizados iniciales con betabloqueantes demostraron su claro beneficio en morbi-mortalidad: CIBIS II, COPENNICUS y MERIT-HF<sup>106-110</sup>. El 90% de los pacientes estaban en tratamiento con un IECA o un ARA II. Entre los tres ensayos se aleatorizaron a más de 9.000 pacientes sintomáticos a placebo o a betabloqueante (bisoprolol, carvedilol o metoprolol succinato). Se demostró una reducción de las hospitalizaciones por IC (RRR 28-36%) y de la mortalidad total (RRR 34%). El NNT para reducir un evento de mortalidad al año fue de 14 a 23 en los diferentes estudios. El estudio COMET mostró un beneficio en la supervivencia con el empleo de carvedilol frente a metoprolol tartrato, de corta duración de acción<sup>111</sup>. Posteriormente, el estudio SENIORS aleatorizó a 2.128 pacientes ancianos ( $\geq 70$  años), 64% de ellos con FEVI  $\leq 35\%$ , a tratamiento con nebivolol frente a placebo<sup>112</sup>. Se observó una RRR del 14% en el objetivo primario combinado de muerte u hospitalización cardiovascular, pero no alcanzó la significación estadística en la reducción de la mortalidad. Los betabloqueantes deben iniciarse a dosis bajas, dado su efecto inotrópico negativo,

para ir subiéndolas progresivamente a lo largo de las siguientes semanas<sup>105</sup>. En el estudio aleatorizado B-CONVINCED se demostró que es seguro mantener el tratamiento durante los episodios de descompensación (excepto en el shock cardiogénico), aunque en ocasiones es necesario reducir su dosis<sup>113</sup>.

Los ARM utilizados en la actualidad son la espironolactona y la eplerenona. Ambos tienen evidencia científica sólida que avala su utilización en todos los pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) y con FEVI  $\leq 35\%$  a pesar del tratamiento previo con betabloqueantes e IECAs (o ARA II si éstos no se toleran), para reducir el riesgo de hospitalización por IC y prolongar la supervivencia. El estudio aleatorizado RALES (espironolactona 25-50 mg frente a placebo) incluyó pacientes muy sintomáticos (NYHA III) y con FEVI  $\leq 35\%$ <sup>114</sup>. El beneficio fue contundente a favor de espironolactona tras dos años de tratamiento, con una RRR del 35% en la hospitalización por IC y del 30% en la mortalidad total. El NNT fue tan sólo de 9 para reducir una muerte en dos años. Más recientemente, el estudio aleatorizado EMPHASIS-HF confirmó estos datos, pero esta vez con eplerenona 25-50 mg controlada con placebo en pacientes con síntomas más leves (NYHA II), mayores de 55 años, con FEVI  $\leq 30\%$  ( $\leq 35\%$  si el QRS era  $>130$  msg) y con una hospitalización cardiovascular en los 6 meses previos o elevación de los valores séricos de péptidos natriuréticos<sup>104</sup>. El tratamiento durante 21 meses con eplerenona demostró una RRR del 42% de la hospitalización por IC, y del 23% de la hospitalización por cualquier causa, así como del 24% tanto de la muerte cardiovascular como de la mortalidad total, con un NNT de 33 para evitar una muerte en ese periodo de tiempo (**Figura 8**). Ya en otro contexto clínico, el estudio EPHEsus aleatorizó a 6.632 pacientes a eplerenona 25-50 mg frente a placebo, 3-14 días tras un infarto agudo de miocardio (IAM), y que presentaban concomitantemente IC o diabetes<sup>115</sup>. De nuevo, el tratamiento con eplerenona se tradujo en una RRR del 15% en la mortalidad total. Al igual que con los IECAs y los ARA II, los ARM pueden producir disfunción renal e hiperpotasemia, por lo que es preciso la vigilancia de ambos al inicio del tratamiento y durante el seguimiento<sup>116</sup>. La espironolactona puede producir



ginecomastia dolorosa (10% en RALES), muy infrecuente durante el tratamiento con eplerenona<sup>114</sup>.

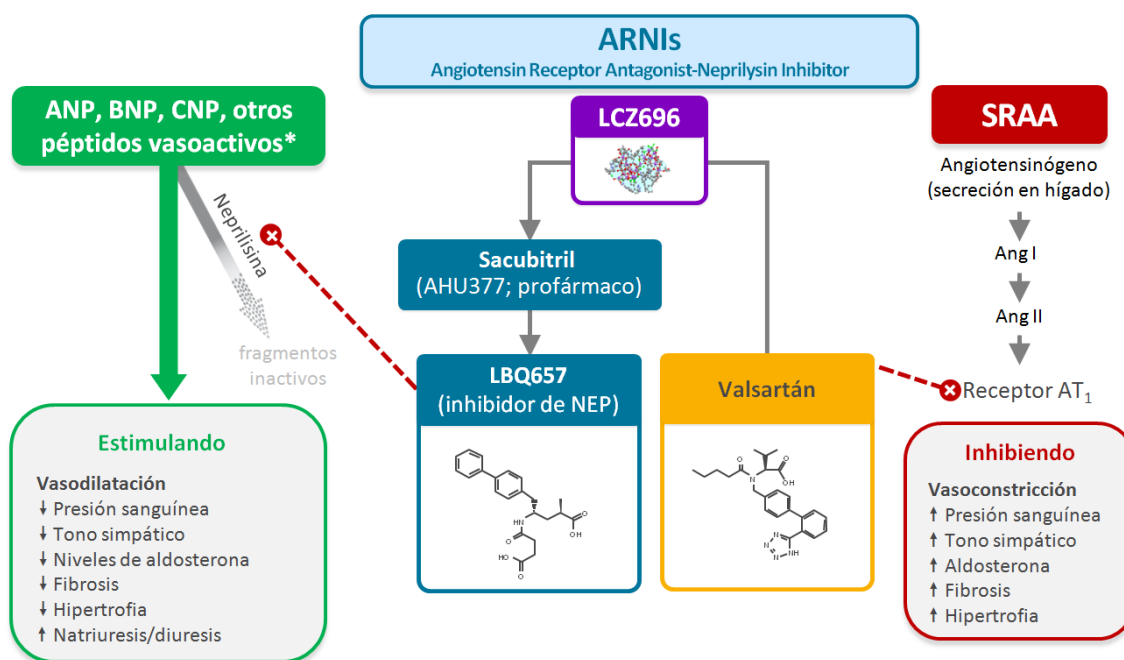


**Figura 8. Objetivo principal del estudio EMPHASIS-HF.** Modificado de Zannad F. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.

Recientemente, han sido publicados dos estudios en fase III con resultados positivos en morbi-mortalidad, que evaluaban la eficacia y la seguridad de dos nuevos tratamientos farmacológicos para la IC: LCZ-696 y empagliflozina.

El LCZ696 es el primer agente terapéutico de la familia de los ARNIs (*Angiotensin Receptor Antagonist-Neprilysin Inhibitor*). Se trata de un complejo supramolecular que incluye dos moléculas: a) valsartan; y b) sacubitril, un profármaco que es degradado a LBQ657, molécula que tiene un efecto inhibitor sobre la neprilisina<sup>117</sup>. Esta es una enzima que tiene como substratos activos los péptidos natriuréticos, entre otros. Por ello, su inhibición produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos, que ejercen efectos beneficiosos a nivel cardiovascular. En la **Figura 9** se puede observar el esquema del mecanismo de acción de LCZ696. Dado que la neprilisina también se encarga de la degradación de la angiotensina I y de la angiotensina II, su inhibición produce un

aumento de las concentraciones de ambas y, por lo tanto, un incremento de la actividad del SRAA. Por ello, es esencial la acción de valsartan, que mediante el bloqueo del receptor  $AT_1$  produce una adecuada inhibición de los efectos biológicos del SRAA.



**Figura 9. Esquema del mecanismo de acción de LCZ-696, mediante la inhibición de la neprilisina y del receptor  $AT_1$ .**

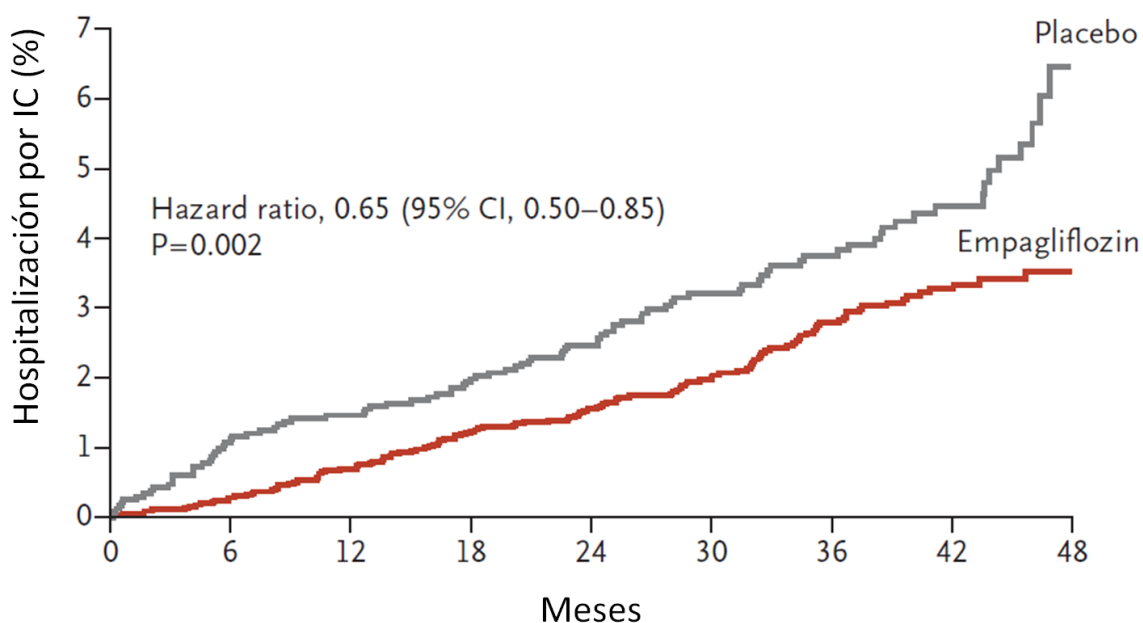
El estudio PARADIGM-HF aleatorizó a 8.442 pacientes a enalapril 10 mg cada 12 horas o LCZ696 200 mg cada 12 horas<sup>118</sup>. Entre los criterios de inclusión de este estudio encontramos los siguientes: a) clase funcional NYHA II-IV; b) FEVI  $\leq 35\%$ ; c) BNP (o NT-proBNP)  $\geq 150$  (o  $\geq 600$  pg/mL), o bien  $\geq 100$  (o  $\geq 400$  pg/mL) y una hospitalización por IC sistólica en los últimos 12 meses; d)  $\geq 4$  semanas de tratamiento estable con un IECA o un ARA II, y un betabloqueante. Los antagonistas de la aldosterona fueron recomendados en todos los pacientes. El objetivo primario del estudio fue la muerte cardiovascular o la hospitalización por IC. Tras 27 meses de seguimiento, el estudio tuvo que ser detenido prematuramente en un análisis intermedio debido al beneficio en mortalidad cardiovascular en los pacientes que estaban recibiendo el tratamiento activo. El tratamiento con LCZ696 frente a enalapril demostró en este estudio una

reducción significativa del objetivo primario (HR 0,80, IC 95% 0,73-0,87;  $p < 0,001$ ), de la mortalidad cardiovascular (HR 0,80, IC 95% 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ) y de la hospitalización por IC (HR 0,79, IC 95% 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ) (**Figura 10**). También redujo la mortalidad total (HR 0,84, IC 95% 0,76-0,93,  $p < 0,001$ ), y mejoró de forma significativa la calidad de vida de los pacientes valorada con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

Empagliflozina es un fármaco hipoglucemiante oral. Su mecanismo de acción es la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 a nivel renal, produciendo glucosuria y, por lo tanto, reduciendo la glucemia<sup>119</sup>. El recientemente publicado estudio EMPA-REG-OUTCOME se diseñó para demostrar la seguridad cardiovascular de empagliflozina en comparación con el tratamiento antidiabético estándar, en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>120</sup>. Ningún fármaco hipoglucemiante oral había sido capaz de demostrar beneficio en la disminución de los eventos macrovasculares asociados a la diabetes mellitus. En este estudio, diseñado para demostrar la no inferioridad en seguridad cardiovascular frente al tratamiento antidiabético óptimo, se aleatorizaron 7.020 pacientes a 10 mg o 25 mg de empagliflozina o placebo, con un seguimiento medio de 3,1 años. Empagliflozina logró una reducción relativa significativa del objetivo primario del estudio (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal) del 14% (HR 0,86, IC 95% 0,74-0,99;  $p=0,04$  para superioridad). De forma adicional, empagliflozina en cualquiera de sus dosis logró una reducción relativa del riesgo de hospitalización por IC del 35% (HR 0,65, IC 95% 0,50-0,85;  $p=0,002$ ). Por ello, y a falta de nuevos estudios que consideren como objetivo principal los eventos relacionados con la IC, empagliflozina se presenta como un potencial nuevo tratamiento para los pacientes con IC-FER. Es probable que los otros fármacos glucosúricos (canagliflozina y dapagliflozina) tengan el mismo efecto en la mortalidad cardiovascular.

Revisaremos a continuación otros tratamientos farmacológicos de la IC-FER que no han logrado demostrar beneficios en mortalidad total, aunque sí en otros objetivos

de relevancia como es la mejoría sintomática o las hospitalizaciones recurrentes por IC, por lo que se emplean como tratamientos complementarios en pacientes seleccionados.

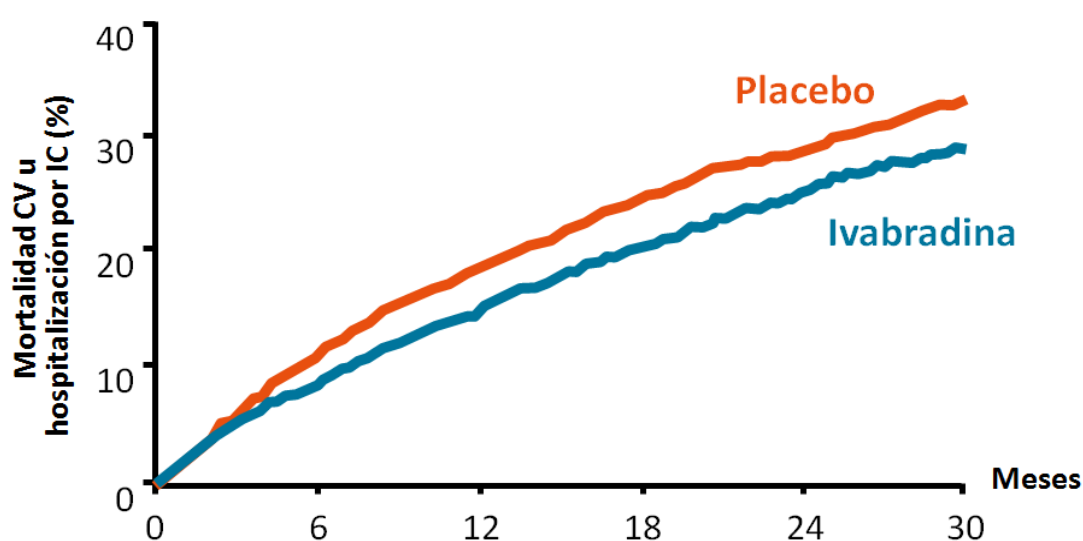


**Figura 10. Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el estudio EMPA-REG-OUTCOME.** IC: insuficiencia cardiaca. Modificado de Zinman B. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]

Los ARA II se consideran tratamiento alternativo a los IECA cuando estos no son tolerados, principalmente por la aparición de tos. Los estudios Val-HeFT (valsartan) y CHARM-Added (candesartan) investigaron el beneficio de la adición de un ARA II al tratamiento optimizado (incluyendo un IECA) frente a placebo en pacientes con IC sintomática, demostrando una reducción de las hospitalizaciones por IC y de la mortalidad cardiovascular, así como mejoría de los síntomas, de la calidad de vida y de la tolerancia al esfuerzo<sup>121,122</sup>. A pesar de los resultados de estos estudios, no se debe dar de forma conjunta un IECA y un ARA II en los pacientes que toman un ARM, por el elevado riesgo de hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia; sí es posible la combinación de ambos ante la imposibilidad de administrar un ARM por intolerancia<sup>10</sup>. En el subgrupo de pacientes del Val-HeFT no tratados con un IECA, así como en el estudio CHARM-Alternative, se demostró igualmente mejoría pronóstica gracias al

tratamiento con el ARA II, esta vez sin el IECA asociado<sup>123,124</sup>. La administración de dosis altas de losartan (150 mg al día, estudio HEAAL) ha demostrado igualmente beneficio clínico, no así su administración a dosis bajas (estudio ELITE)<sup>125,126</sup>. Tras un IAM con IC, disfunción ventricular o ambos, valsartan (estudio VALIANT) y losartan (estudio OPTIMAAL) demostraron no inferioridad frente a captopril<sup>127,128</sup>.

La ivabradina es un fármaco que inhibe el canal If de forma selectiva en el nodo sinusal, por lo que reduce la frecuencia cardíaca. Por ello, carece de efecto en pacientes en fibrilación auricular. El estudio SHIFT aleatorizó a 6.588 pacientes en clase funcional NYHA II-IV, ritmo sinusal, frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm y FEVI  $\leq 35\%$  a ivabradina (7,5 mg/12 h) frente a placebo<sup>129</sup>. Ivabradina logró una RRR significativa del 18% en el objetivo primario compuesto de hospitalización por IC o muerte cardiovascular, con un NNT de 24 en un seguimiento medio de 23 meses (**Figura 11**). Ivabradina también fue eficaz en la mejoría de la FEVI y de la calidad de vida<sup>130,131</sup>. En las Guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología recibe una recomendación IIa nivel de evidencia B para reducir las hospitalizaciones por IC cuando el paciente ya está recibiendo betabloqueante a las dosis máximas toleradas, que baja a recomendación IIb nivel de evidencia C cuando el paciente no está en tratamiento betabloqueante por intolerancia a estos fármacos<sup>10</sup>.



**Figura 11. Objetivo principal del estudio SHIFT.** Modificado de Swedberg K. *Lancet*. 2010;376:875-85.

La digoxina es un agente inotrópico positivo y cronotrópico negativo, que puede ser empleado como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes con IC. Permite controlar la frecuencia cardíaca en pacientes que se encuentran en fibrilación auricular, aunque se recomienda su empleo sólo cuando el tratamiento previo con betabloqueantes no alcanza el efecto bradicardizante deseado, o cuando éstos no son tolerados (verapamil y diltiacem están contraindicados en la IC-FER).

La evidencia que disponemos del beneficio de la digoxina (0,25 mg al día) en la IC deriva en su mayor parte del estudio aleatorizado DIG, que incluyó pacientes sintomáticos con IC-FER<sup>132</sup>. La digoxina no redujo la mortalidad de estos pacientes, pero mostró una RRR del 28% en el riesgo de hospitalización por IC, con un NNT de 13 tras 3 años de tratamiento. Numerosos estudios observacionales posteriores y recientes metanálisis han corroborado estos datos, así como su capacidad para mejorar los síntomas de los pacientes<sup>133</sup>. Como conclusión, en pacientes en ritmo sinusal, con FEVI  $\leq 45\%$  e IC sintomática a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, la digoxina puede reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes que ya reciben las dosis máximas toleradas de un betabloqueante, o que no toleran el tratamiento con ellos (la ivabradina sería otra opción a considerar), recibiendo una recomendación IIb nivel de evidencia B para estas dos situaciones clínicas<sup>10</sup>. Es preciso valorar la dosis de digoxina adecuada en cada paciente en función del sexo, la presencia de insuficiencia renal y las oscilaciones en los niveles séricos de potasio, para intentar evitar los episodios de intoxicación.

El tratamiento combinado con hidralazina y dinitrato de isosorbide logra un efecto vasodilatador que ha demostrado beneficio en poblaciones seleccionadas. En el estudio aleatorizado A-HeFT se incluyeron 1.050 pacientes negros Afro-Americanos con IC sintomática (NYHA III-IV)<sup>134</sup>. Es este estudio, el tratamiento con hidralazina más dinitrato de isosorbide (40/75 mg tres veces al día) mejoró la calidad de vida y redujo significativamente el riesgo de hospitalización por IC (RRR 33%) y la mortalidad total (RRR 43%), con un NNT para esta última de 25 durante un tratamiento de 10 meses. El

estudio fue detenido prematuramente por el beneficio alcanzado en mortalidad. En las actuales guías europeas, esta terapia combinada representa una alternativa al tratamiento con IECAs o ARA II cuando estos no son tolerados, o añadido a ellos (recomendación IIb, nivel de evidencia B). Sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea, mareo, hipotensión, náuseas y artralgias.

Por último, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFAs) han demostrado un beneficio limitado en el estudio aleatorizado GISSI-HF PUFA, realizado en pacientes con IC-FER y NYHA II-IV<sup>135</sup>. Pueden constituir un tratamiento complementario para reducir el riesgo de hospitalización cardiovascular o de muerte en pacientes que ya están recibiendo un tratamiento farmacológico óptimo (recomendación case IIb, nivel de evidencia B).

El tratamiento con estatinas, inhibidores directos de la renina (aliskiren) o anticoagulantes orales no ha demostrado ningún beneficio claro en los pacientes con IC-FER, por lo que en la actualidad se recomienda su uso sólo si existe alguna otra circunstancia clínica que así lo aconseje<sup>136-140</sup>.

Existen igualmente algunos tratamientos farmacológicos desaconsejados en los pacientes con IC-FER: las glitazonas, que pueden producir una reagudización de la IC y la consecuentemente necesidad de hospitalización posterior; los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem), por su efecto inotrópico negativo; y los antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la enzima COX-2, ya que pueden ocasionar retención de agua y sodio, y empeoramiento de la función renal<sup>141-143</sup>.

En la **Figura 12** se muestran las principales moléculas que se encuentran actualmente en investigación para el tratamiento de la IC aguda y crónica.

#### ***Inhibición del nodo sinusal***

- Ivabradina.

#### ***Activadores/inhibidores neurohormonales***

- Antagonistas del receptor de vasopresina: Tolvaptan (EVEREST, SALT-1, SALT-2), Conivaptan.
- Sildenafil (SilHF).
- Antagonistas del receptor de endotelina: Bosentan, Enrasentan (ENABLE, ENCOR, and EARTH).
- Inhibidores de vasopeptidasas: Omapatrilat (IMPRESS, OVERTURE), LCZ696 (PARAMOUNT, PARADIGM-HF).
- Serelaxina (RELAX-AHF, RELAX-AHF-2).
- Antagonistas no-esteroides del receptor mineralcorticoide: BAY 94-8862 (ARTS, ARTS-HF).
- Unión  $\beta$ -arrestina en AT1R: TRV027 (BLAST-AHF).
- Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble: Vericiguat (SOCRATES-REDUCED, SOCRATES-PRESERVED).
- Péptidos natriuréticos sintéticos: Ularitide (SIRIUS I, SIRIUS II, TRUE-AHF).
- Factor liberador de Corticotropina (CRF): JNJ-39588146.

#### ***Agentes inotrópicos***

- Activadores de la miosina cardiaca: Omecamtiv mecarbil (ATOMIC-AHF, COSMIC-HF).
- Moduladores de las proteínas transportadoras de  $\text{Ca}^{+2}$ .
- Inhibidores  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$  ATPasa y activadores SERCA2a.
- Moduladores metabólicos (inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, estimuladores de la recaptación de glucosa).

#### ***Ranolazina*** (RALI-DHF, RAZE).

**Figura 12. Principales moléculas actualmente en investigación para el tratamiento de la IC aguda y crónica.** Entre paréntesis se muestran los principales estudios de cada una de ellas. Modificado de Khodjaev SD. *Eur J Physiol.* 2014;466:1219-25.

La farmacogenética está emergiendo en la última década como una nueva forma de entender la dispar respuesta de los pacientes a la aplicación de las diversas líneas farmacológicas recomendadas en la IC-FER. Para ello, correlaciona el análisis individual de la secuencia y la estructura del ADN (las variaciones genómicas) con la respuesta individual a los fármacos, permitiendo predecir los más adecuados en cada caso, optimizar la dosis y evitar efectos adversos. Un ejemplo de su aplicación es la respuesta heterogénea que presentan los pacientes con IC-FER a la administración de betabloqueantes, explicada en parte por las variaciones genómicas en el receptor adrenérgico beta 1 que ocasionan la necesidad de duplicar la dosis para conseguir el mismo efectos en distintos pacientes, como se observó en el subestudio genético del HF-ACTION<sup>144</sup>. Para llevar esta técnica a la práctica clínica existen todavía múltiples barreras, como son la disponibilidad del genotipado, la cobertura del procedimiento por el sistema sanitario, y la aceptación por parte de los profesionales sanitarios y de los pacientes<sup>145</sup>.



## Tratamiento no farmacológico de la IC-FER

Los pacientes en los estadios más avanzados de la IC (aproximadamente el 5% del total) se muestran resistentes al tratamiento farmacológico optimizado descrito previamente<sup>146</sup>. Sus síntomas son muy limitantes, y los periodos de estabilidad clínica cada vez de menor duración. A pesar de que la mortalidad en este estadio evolutivo depende en gran medida de las características clínicas particulares de cada paciente, se estima que al año es cercana al 30%, ascendiendo al 80% a los 5 años<sup>17</sup>. En las últimas décadas han aparecido nuevas terapias adicionales para estos pacientes y han mejorado las ya disponibles, aunque no todas ellas son médicamente apropiadas en todos los casos y, en ocasiones, son rechazadas por las propias preferencias y objetivos de los pacientes. Por todo ello, es deseable que los pacientes con mayores necesidades terapéuticas y de monitorización sean incluidos en unidades o programas de IC, especialmente cuando los síntomas del paciente se vuelven refractarios al tratamiento convencional o es difícil su administración por intolerancia o efectos secundarios, y cuando surgen dudas sobre la indicación de terapias avanzadas (dispositivos implantables, asistencias ventriculares como terapia de destino, o trasplante cardiaco, entre otras).

La terapia con dispositivos implantables se ha consolidado en la IC como un arma eficaz, tanto para la prevención primaria de la muerte súbita (desfibriladores) como en la disminución de las rehospitalizaciones y de la mortalidad total (resincronización cardiaca). Las últimas recomendaciones de la ACCF/AHA/Heart Rhythm Society consideran indicada la terapia de resincronización cardiaca en pacientes con síntomas menos acusados (NYHA II), pero únicamente con la máxima recomendación (clase I, nivel de evidencia A) en pacientes con QRS  $\geq 150$  msg y morfología de bloqueo de rama izquierda<sup>147</sup>. Las recomendaciones de esta guía incluyen los resultados de los últimos ensayos clínicos en este campo, como son el REVERSE, MADIT-CRT y RAFT (**Tabla 10**)<sup>148-150</sup>.

**Tabla 10. Principales estudios de resincronización cardiaca en la insuficiencia cardiaca.** CF: clase funcional. DAI: desfibrilador automático implantable. FE: fracción de eyección. IC: insuficiencia cardiaca. NYHA: New York Heart Association. RRR: reducción relativa del riesgo. TRC: terapia de resincronización cardiaca.

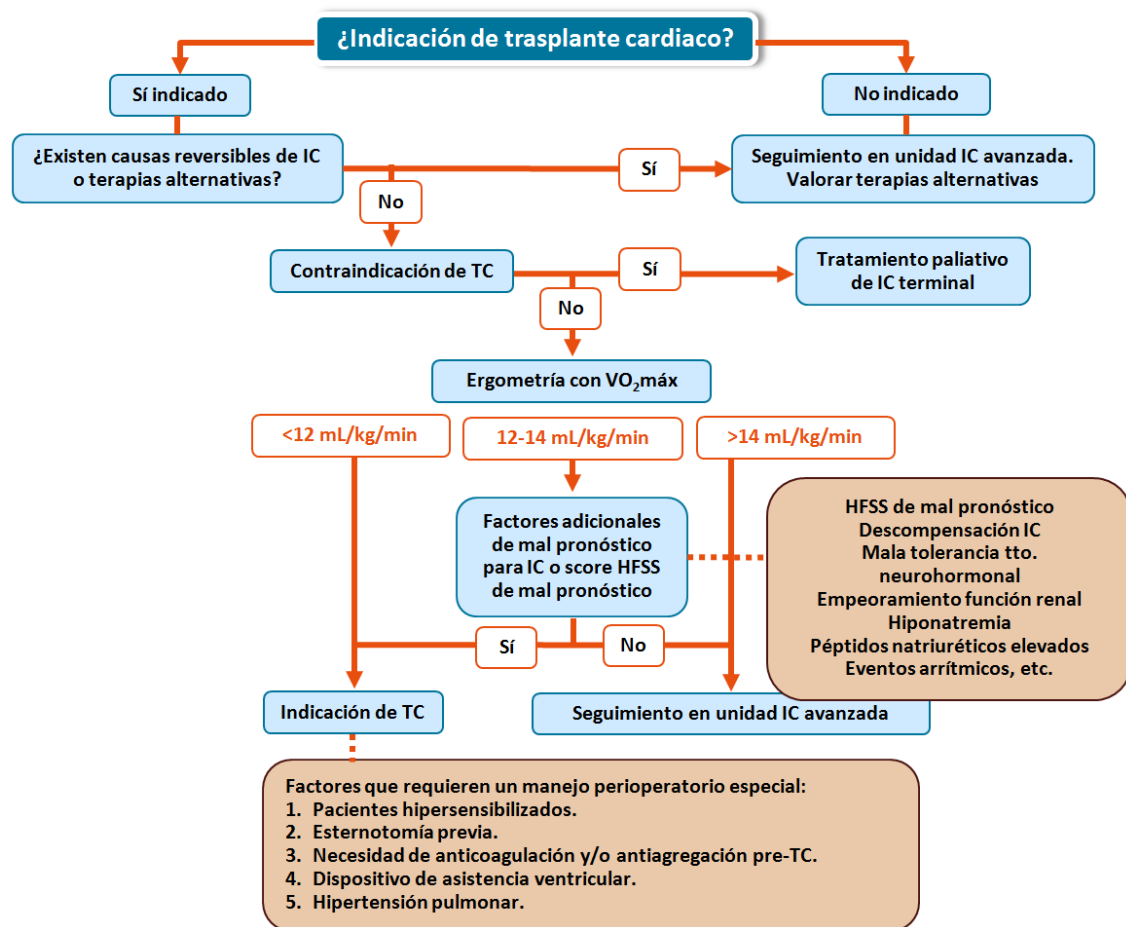
Estudio	FE	QRS	CF NYHA	Resultados (RRR)
COMPANION	≤35%	≥120 ms	III-IV	Mortalidad 24% con TRC Mortalidad 36% con TRC-DAI
CARE-HF				Mortalidad 36% Hospitalización IC 52%
MADIT-CRT	≤30%	≥130 ms	I-II (85% NYHA II)	Hospitalización IC 34%
RAFT		≥120 ms	II-III (80% NYHA II)	Mortalidad 25% Hospitalización IC 25%

Los dispositivos de asistencia ventricular han experimentado un enorme avance en las dos últimas décadas, principalmente gracias a la reducción de su tamaño y el descenso en la tasa de complicaciones derivadas de su uso. Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda más usados en la actualidad proporcionan un flujo continuo desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta, pueden tener una duración prolongada de uso sin complicaciones mortales y, por ello, son una opción real para prolongar la supervivencia en pacientes que no son candidatos a trasplante cardiaco (asistencias ventriculares como terapia de destino). Permiten igualmente mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes que se encuentran en lista de espera para un trasplante cardiaco (puente al trasplante). En los pacientes con IC avanzada tenemos suficiente evidencia sobre su capacidad para mejorar la calidad de vida y la supervivencia frente al tratamiento médico aislado (supervivencia al año del 68% frente al 25%, respectivamente)<sup>151,152</sup>. Cuando se usan como terapia de destino, ha mejorado la frecuencia de sus complicaciones más graves, pero sigue siendo superior a la deseada: infección del dispositivo 8,01 por 100 pacientes/mes, ictus 0,13 por paciente/año<sup>152</sup>. El sangrado gastrointestinal representa la complicación más frecuente con necesidad de ingreso<sup>153</sup>. Es poco frecuente la disfunción grave del

dispositivo que precise de su explante y recambio (0,06 paciente/año). No obstante, sólo el 30% de los pacientes están libres de cualquier complicación al año del implante, con una frecuencia media de 2 reingresos en los primeros 6 meses<sup>154,155</sup>.

En el Sexto Informe del Registro INTERMACS se recoge la experiencia más prolongada en el uso de los dispositivos de asistencia ventricular<sup>156</sup>. Incluye a más de 10.000 pacientes con dispositivos implantados entre 2006 y 2013. En este registro se constató el aumento progresivo del uso de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino, con un incremento desde el 14,7% en 2006-2007 (64 pacientes) al 41,6% en el periodo 2011-2013 (2.786 pacientes). En dicho registro, la supervivencia de los pacientes con dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino fue superior al 75% el primer año, y al 50% a los 3 años, siendo la supervivencia global similar a la del trasplante cardiaco. Las principales causas de muerte registradas fueron: el fallo multiorgánico en los primeros meses, las causas neurológicas durante el primer año, y el fallo multiorgánico y las infecciones a partir del primer año. Por otro lado, el deterioro de la función renal, el fallo del ventrículo derecho, el sangrado, la trombosis, las arritmias y la necesidad de recambio del dispositivo fueron algunos de los problemas más frecuentes reportados. En un subanálisis del Registro INTERMACS, se identificaron como factores de mal pronóstico: la edad avanzada, el índice de masa corporal, la historia de neoplasia, una cirugía cardiaca previa, los grados bajos de INTERMACS, la insuficiencia renal, la necesidad de diálisis, la necesidad de asistencia ventricular derecha y el uso de dispositivos de flujo pulsátil<sup>157</sup>. Por tanto, el uso de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino va en camino de convertirse en un elemento importante dentro del tratamiento de la IC crónica avanzada, aunque aún falta evidencia sobre el perfil de paciente óptimo, el momento idóneo para el implante y el manejo de las complicaciones.

En la **Figura 13** presentamos las indicaciones actuales y el algoritmo de selección de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco.



**Figura 13. Indicaciones actuales y algoritmo de selección de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco.** HFSS: Heart Failure Survival Score. IC: insuficiencia cardiaca. TC: trasplante cardiaco. VO<sub>2</sub>máx: consumo máximo de oxígeno.

Más allá de estas consideraciones, Alonso-Pulpón L y Segovia J analizan en un reciente artículo la problemática de los aspectos organizativos del trasplante cardiaco en nuestro país: disminución en el número de donantes, empleo de donantes añosos, dispositivos de mantenimiento y transporte de órganos para trasplante diferido, límite de edad de los candidatos a trasplante, racionalidad de los centros de trasplante, redes regionales de asistencia a la IC avanzada, entre otros<sup>158</sup>. Coincidimos con los autores en que estos aspectos que van a ser la piedra angular que decidirá la deriva y el futuro de esta terapia en el contexto del tratamiento del paciente con IC avanzada.

## Tratamiento de la IC-FEP

A pesar de su creciente prevalencia, todavía no existe un tratamiento farmacológico que haya demostrado eficacia en la IC-FEP. El beneficio de los antagonistas del SRAA ha sido objeto de un intenso debate. Una reciente publicación sobre los pacientes incluidos en el registro Swedish HF sugiere que su uso puede ofrecer una reducción de la mortalidad<sup>159</sup>. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados han fracasado de forma repetida en su intento de demostrar un beneficio pronóstico con el empleo de IECAs o ARA II en comparación con placebo<sup>160-162</sup>. El antagonismo de los receptores de aldosterona con eplerenona tampoco mejoró la capacidad física en el reciente estudio RAAM-PEF, aunque sí mostró efectos favorables en la evaluación ecocardiográfica de la función diastólica<sup>163</sup>. En la misma línea, en el estudio Aldo-DHF espironolactona mejoró de forma significativa la función diastólica ventricular izquierda, pero sin beneficios añadidos en la capacidad de esfuerzo, en los síntomas ni en la calidad de vida en los pacientes con IC-FEP<sup>164</sup>. El estudio TOP-CAT con espironolactona no encontró diferencias significativas frente a placebo en la frecuencia del objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, muerte súbita cardíaca y hospitalización por IC, aunque sí demostró beneficio en el objetivo secundario de reingresos por IC<sup>165</sup>.

Recientemente, se ha investigado la utilidad de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, una terapia actual para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, en el tratamiento de la IC-FEP. El estudio multicéntrico aleatorizado y controlado RELAX no fue capaz de demostrar cambios en la capacidad de esfuerzo ni en la situación clínica después de 24 semanas de tratamiento con sildenafil frente a placebo<sup>166</sup>.

La adecuada selección de los pacientes en los ensayos clínicos con IC-FEP puede ser decisiva a la hora de lograr resultados positivos en este subgrupo de pacientes. En este sentido, la inclusión de los enfermos por criterios de NT-proBNP o ecocardiográficos, y la presencia de hospitalizaciones previas recientes por IC puede

mejorar la representación real de este complejo síndrome en los estudios aleatorizados<sup>167,168</sup>. Por todo ello, en la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de antagonistas del SRAA en pacientes con IC-FEP, aunque su empleo parece razonable cuando sea preciso tratar de forma concomitante otras patologías en la que se encuentren indicados, como la HTA.

Investigaciones recientes sugieren que la activación del sistema simpático puede tener un papel determinante en el desarrollo de la IC-FEP. En el estudio DIASTOLE, todavía en curso, se está investigando el papel de la terapia de denervación renal percutánea para el tratamiento de la IC-FEP<sup>51</sup>.

Hasta que dispongamos de evidencias clínicas más sólidas sobre el tratamiento adecuado de la IC-FEP, debemos continuar realizando un manejo agresivo de la HTA, optimizar la volemia y el estado congestivo, y tratar las frecuentes comorbilidades, como son la anemia, la ferropenia, la EPOC o los trastornos respiratorios durante el sueño<sup>10</sup>. El reciente metanálisis de Pandey et al, demuestra que el ejercicio físico estructurado en unidades de rehabilitación cardiaca es seguro, y puede mejorar la capacidad de esfuerzo cardiorrespiratoria y la calidad de vida en los pacientes con IC-FEP, por lo que a falta de otras terapias con impacto pronóstico esta intervención debe considerarse en el algoritmo de tratamiento de estos pacientes<sup>169</sup>.

## **COMORBILIDADES**

Como hemos visto, la IC es una enfermedad más prevalente en la edad avanzada. En el paciente anciano son muy frecuentes y numerosas las comorbilidades asociadas. Estas además tienen un alto impacto en la calidad de vida, consumen un elevado número de recursos, y son uno de los principales condicionantes del pronóstico<sup>170</sup>. Se ha confirmado que los pacientes con mayor número de comorbilidades tienen un incremento de la prevalencia de disfunción física y mental,

frecuentes rehospitalizaciones, polifarmacia, estancias medias más prolongadas y elevada mortalidad intrahospitalaria<sup>171</sup>.

En los últimos años se han realizado varios estudios aleatorizados para buscar alternativas en el tratamiento de la anemia y la ferropenia. La anemia se asocia a un aumento de morbi-mortalidad en los pacientes con IC; es más frecuente en mujeres, y en la IC-FEP<sup>172,173</sup>. La ferropenia también es una comorbilidad muy frecuente. Debido a que el hierro oral no se absorbe adecuadamente en estos pacientes se han realizado varios estudios aleatorizados sobre el beneficio de la administración de hierro intravenoso (carboximaltosa férrica), que han confirmado su seguridad en la IC-FER así como la mejoría en la clase funcional de la NYHA, en los síntomas, en la capacidad de esfuerzo y, posiblemente, en el riesgo de hospitalización por IC, en pacientes con y sin anemia concomitante<sup>174-177</sup>. La eritropoyetina se produce en los riñones, habitualmente está elevada en los pacientes con IC y se asocia a un peor pronóstico. En los pacientes con enfermedad renal avanzada se emplea habitualmente para el tratamiento de la anemia asociada, por lo que parecía lógico explorar el papel de esta terapia en los pacientes con IC. Así, el estudio RED-HF aleatorizó 1.136 pacientes con IC-FER y valores de hemoglobina entre 9 y 12 g/L a darbepoetina alfa o placebo, sin encontrar beneficio clínico en el grupo de intervención<sup>178</sup>. Por ello, disponemos de evidencias para recomendar el tratamiento con hierro intravenoso en los pacientes con IC-FER, pero no así con estimulantes eritropoyéticos.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

Los mecanismos compensadores fisiopatológicos que concurren en la IC activan un "círculo vicioso" que produce de forma progresiva un ulterior deterioro clínico, pérdida de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida, reagudizaciones de la IC con frecuentes hospitalizaciones recurrentes (**Tabla 11**) y, finalmente, una elevada mortalidad a corto-medio plazo por fallo de la bomba cardiaca o una arritmia

ventricular<sup>49</sup>. Es bien conocido que la gravedad de los síntomas se correlaciona de forma pobre con la FEVI, a pesar de que sí hay una clara relación entre la intensidad de los síntomas y la supervivencia. Aún así, los pacientes con síntomas leves pueden tener un riesgo relativamente alto de hospitalización y muerte<sup>179,180</sup>. La intensidad de los síntomas puede variar en un plazo corto de tiempo, debido a que la congestión pulmonar en ocasiones progresa rápidamente llevando a la hospitalización.

El diagnóstico de IC conlleva una elevada carga pronóstica y de morbilidad. La tasa de hospitalizaciones por IC se ha incrementado progresivamente durante las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados con poblaciones envejecidas<sup>181,182</sup>. De hecho, la IC es la causa más frecuente de hospitalización entre los más mayores<sup>183</sup>. Tras una hospitalización por IC la tasa de mortalidad y de reingreso a los 30-60 días ascienden al 15 y 30%, respectivamente<sup>184,185</sup>.

**Tabla 11. Causas más frecuentes de reagudización de la insuficiencia cardiaca crónica.** AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### **Cardiacas**

Fibrilación auricular.

Otras taquiarritmias supraventriculares o ventriculares.

Bradicardia (sinusal o por bloqueo de conducción).

Isquemia miocárdica (en ocasiones asintomática).

Progresión de una valvulopatía subyacente.

#### **No Cardiacas**

Mal cumplimiento del tratamiento (dieta y/o fármacos).

Hipertensión arterial mal controlada.

Sobrecarga iatrogénica de líquidos.

Anemia severa.

Abuso del alcohol.

Embolia de pulmón.

Aumento de las demandas metabólicas de O<sub>2</sub>: infecciones, tirotoxicosis.

Fármacos: antiarrítmicos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, AINES, intoxicación digitálica, cardiotóxicos.

Reagudización de enfermedades concomitantes: EPOC, insuficiencia renal (en ocasiones por diuréticos), hepatopatía crónica.



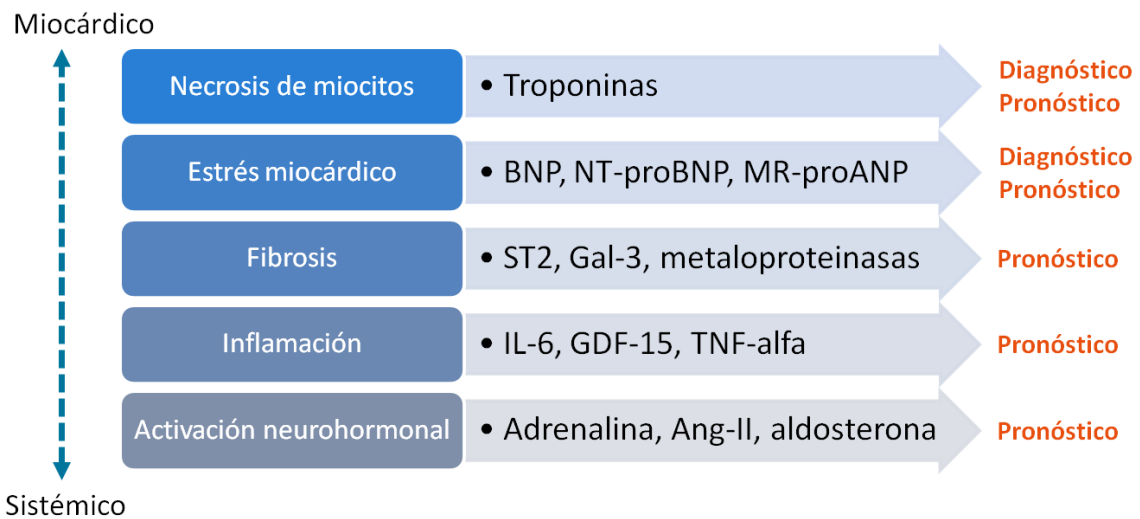
La mortalidad de los pacientes tanto con IC-FEP como con IC-FER se estima en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico<sup>186</sup>. La IC-FEP presenta con mayor frecuencia una causa no cardiovascular de desenlace fatal<sup>187</sup>.

El pronóstico de la IC se encuentra condicionado por múltiples variables biológicas, que quedan reflejadas en la **Tabla 12**<sup>10,188-190</sup>. No obstante, sólo un grupo reducido de ellas tienen un significado pronóstico más notable y contrastado: la edad, la etiología, la clase funcional de la NYHA, las comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes, anemia, hiperuricemia) y la concentración plasmática de péptidos natriuréticos<sup>191</sup>. La IC-FEP muestra un pronóstico algo más benigno que la IC-FER<sup>192,193</sup>.

A pesar de que los biomarcadores son ampliamente conocidos como herramientas que aportan valor adicional en el diagnóstico de la IC, también tienen un papel notable en la valoración del pronóstico una vez que el diagnóstico ya ha sido confirmado (**Figura 14**).

El NT-proBNP, que se libera como consecuencia del estrés miocárdico, y las troponinas, reflejo del daño de los miocitos, son los biomarcadores más ampliamente utilizados para establecer el pronóstico en estos pacientes. Los valores elevados de NT-proBNP han demostrado de forma consistente su buena capacidad para predecir la supervivencia, pero tienen menor utilidad para discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de rehospitalización<sup>194</sup>.

El ST2 (miembro de la familia de los receptores de la interleukina 1) es un marcador emergente que posee una adecuada capacidad para predecir la mortalidad de los pacientes con IC, y puede ayudar a la identificación de los pacientes que más se benefician de la titulación ascendente de dosis de betabloqueantes<sup>195</sup>. Por ello, es posible la generalización de su uso en los próximos años.



**Figura 14. Biomarcadores con capacidad diagnóstica y pronóstica en la insuficiencia cardiaca.**

La cistatina C es un marcador de daño miocárdico agudo durante una hospitalización por IC. El incremento en más de 0,3 mg/L de sus valores séricos en las primeras 48 horas de hospitalización se asocia con una estancia más prolongada, y 4 veces mayor mortalidad intrahospitalaria<sup>196</sup>.

Existe todavía gran controversia sobre la utilidad de la terapia de la IC guiada por biomarcadores. A pesar de que varios estudios individuales han fracasado en demostrar la utilidad de los péptidos natriuréticos en el ajuste del tratamiento para evitar la mortalidad y las rehospitalizaciones por IC, algunos metanálisis han demostrado beneficio en supervivencia mediante el empleo de esta estrategia<sup>197-200</sup>.

## UNIDADES DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Desde su aparición en la década de los 80, las unidades de IC han evolucionado y se han consolidado como programas específicos multidisciplinarios, dinámicos e integrativos, convirtiéndose en auténticos modelos de gestión de enfermedad crónica adaptados a las características particulares de este síndrome.

**Tabla 12. Variables pronósticas en la insuficiencia cardiaca.** EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IFGe: índice de filtrado glomerular estimado; NYHA: New York Heart Association; RMC: resonancia magnética cardiaca; sST-2: ST-2 soluble; VI: ventrículo izquierdo; VO<sub>2</sub>: consumo máximo de oxígeno. *Modificado de McMurray JJ et al. Eur J Heart Fail. 2012;14:803–69.*

<p><b>Demografía, historia y examen físico</b></p> <p>Edad, sexo, etnia, clase funcional NYHA, índice de masa corporal.</p> <p>Signos de congestión, mayor presión venosa yugular, tercer ruido cardiaco, menor presión sistólica, mayor frecuencia cardiaca.</p> <p>Diabetes mellitus, disfunción renal, depresión, EPOC.</p> <p>Etiología isquémica, antecedentes de infarto de miocardio.</p> <p><b>Pruebas de laboratorio sistemáticas</b></p> <p>Sodio sérico.</p> <p>Enzimas hepáticas, bilirrubina.</p> <p>Creatinina sérica/aclaramiento de creatinina/IFGe.</p> <p>Nitrogeno ureico en sangre/urea y marcadores de lesión tubular.</p> <p>Albúmina sérica.</p> <p>Ácido úrico.</p> <p>Hemoglobina.</p> <p>Amplitud de la distribución eritrocitaria.</p> <p>Troponinas I/T.</p> <p>Cociente albúmina/creatinina en orina.</p> <p><b>Neurohormonas, citocinas y factores asociados</b></p> <p>Actividad de la renina plasmática.</p> <p>Angiotensina II.</p> <p>Aldosterona.</p> <p>Catecolaminas.</p> <p>(Gran) endotelina 1.</p> <p>Adrenomedulina.</p> <p>Péptidos natriuréticos.</p> <p>Vasopresina/copeptina.</p> <p>Citocinas, sST-2, Galectina 3.</p> <p>Marcadores de colágeno.</p>	<p><b>Variables eléctricas</b></p> <p>Anchura del complejo QRS.</p> <p>Hipertrofia del VI.</p> <p>Fibrilación auricular.</p> <p>Arritmias ventriculares complejas.</p> <p>Variabilidad de la frecuencia cardiaca.</p> <p><b>Variables en las técnicas de imagen</b></p> <p>Dimensiones internas y acortamiento fraccional del VI.</p> <p>Cociente cardiotorácico en las radiografías</p> <p>Índice de contractilidad parietal.</p> <p>Fracción de eyección.</p> <p>Tamaño de la aurícula izquierda.</p> <p>Patrón de llenado restrictivo/tiempo de deceleración más corto.</p> <p>Función ventricular derecha.</p> <p>Inflamación (RMC con contraste), contenido en hierro (en talasemia: RMC).</p> <p>Amiloidosis (cinética de contraste en la RMC).</p> <p>Isquemia e imágenes de viabilidad, substratos arritmogénicos.</p> <p><b>Prueba de esfuerzo/variables hemodinámicas (en reposo/de esfuerzo)</b></p> <p>VO<sub>2</sub>.</p> <p>Pendiente VE/VCO<sub>2</sub>.</p> <p>Máx./umbral (normal &gt; 20 ml/kg/min).</p> <p>Distancia caminada en 6 min (normal, &gt; 600 m).</p> <p>Índice cardiaco (normal, &gt; 2,5 l/min/m<sup>2</sup>).</p> <p>Presión diastólica final del VI/presión en cuña de la arteria pulmonar (normal, &lt; 12 mmHg).</p>
---	--

Citando a Atienza, “la unidad de IC es la encargada de sistematizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes con IC, proporcionando una estructura que coordine las actuaciones de distintas entidades y personas implicadas en el cuidado de los pacientes, con el fin último de mejorar su pronóstico y la calidad de vida”<sup>201</sup>. Debido a que existen notables diferencias en la estructura organizativa y en los recursos disponibles de los sistemas de salud entre los distintos países, al igual que entre diferentes regiones dentro de un mismo país, no es factible aplicar un modelo único para las unidades de IC de forma universal. De hecho, los condicionantes locales son los principales determinantes del modelo final aplicado, que será más o menos complejo dependiendo de las posibilidades de atender los diversos aspectos asistenciales y organizativos concurrentes **(Tabla 13)**<sup>202</sup>. A pesar de que la constitución de la unidad de IC puede ser muy variada, en la mayor parte de los casos se fundamenta en el trabajo conjunto de uno o varios cardiólogos junto con enfermería especializada, sumándose el resto de los posibles participantes según las posibilidades particulares en cada caso para constituir una unidad realmente multidisciplinar.

El 25-30% de los pacientes con IC que son atendidos en consultas externas de cardiología se encuentran en clase funcional III ó IV de la NYHA, siendo este subgrupo de pacientes el que más se puede beneficiar de su inclusión en unidades de IC especializadas. La justificación de la necesidad de estas unidades es múltiple, e incluye aspectos epidemiológicos, terapéuticos y económicos **(Tabla 14)**<sup>203,204</sup>.

Las bondades de las unidades o programas de IC han quedado ampliamente demostradas, tanto en estudios observacionales como aleatorizados: menor número de visitas al servicio de urgencias y disminución del número de rehospitalizaciones (entre el 35 y el 90%), reducción de la estancia hospitalaria (en algunos estudios hasta más de la mitad), mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, mayor cumplimiento terapéutico y conocimiento de la enfermedad que favorece el auto-cuidado, e incluso aumento de la supervivencia<sup>205-230</sup>.

**Tabla 13. Recursos humanos e intervenciones recomendadas en una unidad o programa de insuficiencia cardiaca.** *Modificado de Jaarsma T. Eur J Heart Fail. 2005;7:343-9.*

<b>Recursos humanos</b>	<b>Intervenciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermería general.</li> <li>▪ Enfermería especializada <ul style="list-style-type: none"> <li>- hospitalaria.</li> <li>- domiciliaria.</li> </ul> </li> <li>▪ Enfermería de atención primaria.</li> <li>▪ Cardiólogos.</li> <li>▪ Internistas.</li> <li>▪ Geriatras.</li> <li>▪ Médicos de atención primaria.</li> <li>▪ Médicos de urgencias.</li> <li>▪ Rehabilitadores.</li> <li>▪ Fisioterapeutas.</li> <li>▪ Farmacéuticos clínicos.</li> <li>▪ Nefrólogos.</li> <li>▪ Nutricionistas.</li> <li>▪ Psicólogos clínicos.</li> <li>▪ Asistentes sociales.</li> <li>▪ Unidades de cuidados paliativos / terminales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimización diagnóstica.</li> <li>▪ Optimización terapéutica (líneas farmacológicas y dosis) según recomendaciones.</li> <li>▪ Abordaje multidisciplinar (en equipo).</li> <li>▪ Actitud vigilante, primera visita durante los 10 primeros días tras el alta.</li> <li>▪ Planificación del alta hospitalaria.</li> <li>▪ Accesibilidad a la asistencia sanitaria.</li> <li>▪ Gran importancia de la educación y el consejo.</li> <li>▪ Asistencia hospitalaria y ambulatoria (domiciliaria).</li> <li>▪ Desarrollo de estrategias de comportamiento.</li> <li>▪ Detectar causas de incumplimiento terapéutico.</li> <li>▪ Detección precoz de descompensaciones (síntomas y signos).</li> <li>▪ Régimen diurético flexible.</li> <li>▪ Programa de entrenamiento físico.</li> </ul>

Diversos metanálisis confirman estos hallazgos, sugiriendo a la vez que los modelos más complejos, con un seguimiento continuado y una atención realmente multidisciplinar son los que pueden ofrecer un beneficio añadido en la supervivencia<sup>231-233</sup>. Además, la disminución de la necesidad de asistencia hospitalaria (urgencias, ingresos) puede tener un impacto importante en la disminución del coste global del síndrome. Algunos estudios han demostrado que los beneficios obtenidos se mantienen a largo plazo (hasta 10 años), aunque probablemente sea necesaria una intervención continuada en el tiempo<sup>234,235</sup>. Estos beneficios clínicos han sido igualmente evidenciados en estudios recientes realizados en nuestro entorno<sup>236</sup>.

Los retos actuales que enfrentan las unidades o programas de IC son múltiples y diversos, como son su generalización en el sistema sanitario, la incorporación de nuevas estrategias de gestión clínica, y su integración real en los distintos niveles asistenciales implicados en la atención de los pacientes con IC.

**Tabla 14. Factores que justifican la creación de unidades o programas especializados de insuficiencia cardíaca.**

**Epidemiológicos**

- Elevada y creciente prevalencia e incidencia.
- Principal causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años.
- Estancias hospitalarias prolongadas.

**Morbilidad**

- Necesidad de control estricto de los factores causantes/precipitantes de las descompensaciones.
- Dificultad en el reconocimiento y tratamiento precoz de las descompensaciones (falta de educación del paciente, pobre capacidad de respuesta asistencial en el modelo “clásico” de atención).
- Frecuentes y complejas comorbilidades.

**Terapéuticos**

- Necesidad de tratamiento multidisciplinar y complejo, con mayor accesibilidad a los profesionales de la salud y coordinación entre los distintos niveles asistenciales.
- Tratamiento farmacológico subóptimo (líneas terapéuticas y dosis alcanzadas) en consultas ambulatorias no especializadas.
- Necesidad de consultas frecuentes para monitorizar la eficacia y los efectos adversos farmacológicos, y la adherencia al tratamiento.
- Falta de atención a aspectos no farmacológicos (educación, auto-cuidado, estilo de vida, actividad física).
- Pobre evaluación de aspectos psico-sociales (ansiedad, depresión, fragilidad, aislamiento, soporte social).
- Necesidad de valorar otros tratamientos avanzados en pacientes seleccionados (DAI, TRC, cirugía de restauración ventricular, ultrafiltración ambulatoria periódica, asistencias ventriculares, trasplante cardíaco).
- Incorporación de sistemas de monitorización ambulatoria y telemedicina.
- Mala planificación del alta hospitalaria tras el ingreso.

**Económicos**

- Enorme coste (1-2% del gasto sanitario total).

Jaarsma et al, realizaron una encuesta a 673 hospitales en 43 países europeos, encontrando que sólo 7 países tenían programas especializados de IC en más del 30% de sus centros<sup>237</sup>. Los resultados del recientemente publicado proyecto MOSAIC (Mapa de la Organización de la Insuficiencia Cardíaca en España) muestran que ha existido en los últimos años un tímido crecimiento en el número y en la complejidad de las unidades de IC en nuestro país<sup>238</sup>. La gran mayoría (84,1%) dependen del servicio de cardiología, frente a un 13,6% de medicina interna. Menos de la mitad de estas unidades han desarrollado programas de rehabilitación cardíaca o protocolos

conjuntos con medicina interna o atención primaria, y menos de un cuarto disponen de un protocolo estructurado para organizar el alta hospitalaria tras un ingreso por IC o de programas de telemedicina. Resultados semejantes se han encontrado en países de nuestro entorno<sup>239</sup>. Por ello, es obligatorio un mayor desarrollo e implementación de estos programas tanto en España como en la mayoría de los países europeos si queremos afrontar con éxito uno de los mayores retos asistenciales y económicos actuales de los sistemas sanitarios, la insuficiencia cardiaca.





## 4. HIPÓTESIS

---

La IC es un síndrome clínico complejo con una elevada morbilidad y mortalidad. Su historia natural se caracteriza por repetidas hospitalizaciones, que conllevan una enorme carga económica, social y sanitaria, y un empeoramiento progresivo de la situación clínica de los pacientes, de su capacidad funcional y de su pronóstico. Mientras que en las últimas décadas se han producido importantes avances en el tratamiento farmacológico de la IC estable, no ocurre lo mismo con la terapia aplicada durante su reagudización, por lo que la mortalidad intrahospitalaria sigue siendo elevada.

La información disponible sobre los pacientes con IC procedente de estudios clínicos y epidemiológicos tiene un valor limitado. Los estudios clínicos en muchos casos han incluido pacientes cuyas características no representan fielmente la realidad de la IC (menor edad media, pobre representación de las mujeres, excelencia en el tratamiento aplicado y en la adherencia al mismo de los pacientes, entre otros), lo que puede comprometer su validez externa. Por otro lado, disponemos de múltiples estudios epidemiológicos realizados en España. En su mayoría se han realizado en regiones geográficas concretas y no a nivel nacional, han aplicado distintos criterios diagnósticos de la IC en la selección de sus muestras, no han considerado las posibles diferencias existentes en la asistencia sanitaria entre regiones geográficas dispares, y han estudiado de forma aislada ámbitos sanitarios diferentes (atención primaria, cardiología, medicina interna, urgencias), por lo que, igualmente, pueden no representar adecuadamente la realidad epidemiológica y clínica de la IC en nuestro país.

Adicionalmente, la IC presenta perfiles clínicos diferentes. La distinción universalmente más aceptada es la dicotomía entre IC-FER e IC-FEP. Las características epidemiológicas, los factores de riesgo, el tratamiento recomendado, la evolución

clínica y el pronóstico pueden diferir entre ellas. Sin embargo, no conocemos adecuadamente sus características propias y diferenciales en nuestro entorno.

Nuestro estudio pretende mejorar el conocimiento sobre los diversos aspectos antes mencionados, en el entorno geográfico de España. El análisis de todos los pacientes hospitalizados por IC en nuestro país durante un año nos puede permitir conocer con exactitud su evolución clínica a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria). De esta forma, podremos saber si se ofrece una asistencia de calidad al paciente con IC que precisa hospitalización (cifras aceptables de mortalidad y estancia media), estudiar los factores clínicos predictivos de una mayor mortalidad intrahospitalaria para posibilitar su corrección, y analizar las discrepancias en resultados de salud entre las diferentes Comunidades Autónomas (CC.AA.) y entre las principales especialidades médicas que se encargan de su asistencia, para mejorar la equidad de la atención sanitaria de la IC en nuestro país.

El estudio de las hospitalizaciones recurrentes de estos pacientes durante un año nos permitiría conocer su impacto pronóstico a medio plazo (mortalidad intrahospitalaria acumulada), la carga que representa para el SNS (frecuencia de reingresos, estancias acumuladas) y los factores clínicos predictores de reingreso, con el fin último de poder establecer las actuaciones clínicas y de política sanitaria necesarias para su mejora. El análisis de las diferencias existentes entre las CC.AA. y entre los distintos servicios de ingreso resultará igualmente de valor para mejorar la equidad de la asistencia de la IC en nuestro entorno.

Por último, nuestro estudio permitirá analizar algunos aspectos que consideramos de gran interés. El examen diferenciado de los anteriores resultados en salud en pacientes con IC-FER e IC-FEP nos aportará resultados relevantes que pueden posibilitar la optimización de la asistencia clínica y la distribución de los recursos sanitarios de forma adecuada a sus características epidemiológicas, clínicas y pronósticas diferenciales. Por otro lado, la determinación del peso relativo que supone

la variabilidad intercentro en los diferentes aspectos considerados nos informará sobre la homogeneidad de la asistencia a la IC en España y, en su caso, sobre la necesidad de medidas correctivas y de mejora para disminuir las posibles desigualdades existentes. Por último, el análisis de la influencia del volumen de hospital (episodios de IC atendidos en un año) nos permitirá conocer si existe algún punto de corte o umbral mínimo que diferencie los resultados de salud obtenidos en los distintos hospitales y, en definitiva, la calidad de la asistencia prestada.



## 5. OBJETIVOS

---

### PRINCIPALES

1. Establecer las características demográficas y los factores de riesgo asociados de los pacientes hospitalizados por IC.
2. Analizar la mortalidad intrahospitalaria en el episodio índice (tasas brutas y ajustadas).
3. Estudiar la mortalidad intrahospitalaria al mes, a los 3 meses y al año del episodio índice (tasas brutas y ajustadas).
4. Determinar los reingresos a los 30 días, a los 3 meses y al año del episodio índice (tasas brutas y ajustadas).
5. Conocer el número de estancias al año (las del episodio índice y las de los reingresos posteriores).

### SECUNDARIOS

6. Analizar los objetivos principales del estudio de forma diferencial para los pacientes con IC-FER e IC-FEP.
7. Estudiar en el episodio índice la existencia de factores predictivos de la mortalidad intrahospitalaria y de reingreso, y construir modelos predictivos ajustados por las variables más relevantes.
8. Analizar posibles variables externas al riesgo del paciente (servicio de alta, tipología de hospital, volumen de hospital, Comunidad Autónoma) que se asocien con diferencias en la mortalidad intrahospitalaria, y en los reingresos y en las estancias.



## 6. MÉTODOS

---

### Origen de los datos. Bases de datos del Sistema Nacional de Salud

Como fuente documental para este trabajo se ha utilizado el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del SNS español de los años 2012 y 2013, que incluye todas las altas producidas en los hospitales públicos generales (hospitales de la red de utilización pública y/o administrados públicamente o con concierto sustitutorio). El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha cedido a la Sociedad Española de Cardiología la base de datos del CMBD que, denominada CMBD\_CAR, está sirviendo de base para el desarrollo de proyectos de investigación centrados en la evaluación de resultados sobre el funcionamiento de los servicios del SNS en la atención cardiológica. Los criterios de selección de la base de datos (CMBD\_CAR) fueron CMBD estatal de los pacientes dados de alta durante los años 2012 y 2013 en los hospitales del SNS con:

1. Diagnóstico principal de enfermedades del área del corazón (**Tabla 15**):
  - Fiebre reumática aguda: 390-392.
  - Enfermedad cardíaca reumática crónica: 393-398.
  - Enfermedad hipertensiva: 401-405.
  - Cardiopatía isquémica: 410-414.
  - Enfermedades de la circulación pulmonar: 415-417.
  - Otras formas de enfermedad cardíaca: 420-429.
  - Aneurisma de la aorta ascendente o torácica, embolismo aórtico torácico: 441.01, 441.1, 441.2 y 444.1.
2. O con procedimientos intervencionistas del corazón:
  - Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (00.66).
  - Operaciones de las válvulas y tabiques del corazón (35).
  - Operaciones sobre vasos cardíacos (36).
  - Otras operaciones sobre corazón y pericardio (37).

3. O que sin tener como diagnóstico principal o procedimientos los relacionados, hubieran sido dados de alta por alguno de los siguientes servicios:
  - Cardiología.
  - Cirugía Cardíaca.

Los diagnósticos y procedimientos se codifican mediante la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9-MC)<sup>240</sup>.

En los años 2012-13 el CMBD\_CAR incluye 806.097 episodios de hospitalización. Empleamos estos dos años del CMBD para disponer de un año natural de todos los pacientes atendidos el primer año. Con el objetivo de cumplir con la Ley de Protección de Datos vigente, se empleó un número aleatorio asociado a cada uno de los diferentes valores del Código de Identificación Personal (CIP) de la tarjeta sanitaria correspondiente a cada episodio. Se descartaron 7.469 episodios, al no poder discernir si correspondían a pacientes que, en otros episodios, estuvieron registrados con un CIP diferente. De los 798.628 episodios restantes, 400.861 fueron generados por 312.239 pacientes que habían ingresado durante el año 2012 con un diagnóstico principal incluido dentro la base CMBD\_CAR.

**Tabla 15. Códigos CIE-9-MC de los episodios del CMBD en la base CMBD\_CAR. EAC:** Enfermedades del Área del Corazón.

	Códigos CIE-9-MC
Fiebre reumática aguda	<b>390-392</b>
Enfermedad cardíaca reumática crónica	<b>393-398</b>
Enfermedad hipertensiva	<b>401-405</b>
Infarto agudo de miocardio	<b>410</b>
Otras enfermedades isquémicas del corazón	<b>411,412-414</b>
Angina de pecho	<b>413</b>
Enfermedades de la circulación pulmonar	<b>415-417</b>
Trastornos de conducción y disritmias cardíacas	<b>426-227</b>
Insuficiencia cardíaca	<b>428</b>
Otras enfermedades cardíacas	<b>Resto de 420-429</b>
Aneurisma de la aorta ascendente o torácica, embolismo aórtico torácico	<b>441.01 441.1 441.2 444.1</b>
Otras	<b>No EAC</b>



### **Criterios de inclusión: ingresos por insuficiencia cardiaca**

La selección de los casos de IC se ha adaptado de las referencias "*Hospital 30-day, all-cause, risk-standardized mortality rate (RSMR) following HF hospitalization. Specifications manual for national hospital inpatient quality measures, version 4.2b. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), The Joint Commission; 2013 Jan. various p.*" y "*Hospital 30-day, all-cause, unplanned risk-standardized readmission rate (RSRR) following HF hospitalization. Specifications manual for national hospital inpatient quality measures, version 4.2b. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), The Joint Commission; 2013 Jan. various p.*"<sup>241-243</sup>. Estas referencias (*Measure Summary NQMC-9560*) se han actualizado, introduciendo también como códigos de diagnóstico principal los siguientes: 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93 (**Tabla 16**).

Teniendo en cuenta el criterio de selección anterior, de los 312.239 pacientes que ingresaron durante el año 2012 con diagnóstico principal incluido en la base CMBD\_CAR, 86.177 tuvieron un ingreso con diagnóstico principal de IC, que incluye los códigos CIE-9-CM reflejados en la **Tabla 16**.

### **Criterios de exclusión**

Para mejorar la consistencia de los datos y eliminar registros con problemas de calidad en el diagnóstico, se ha excluido a: 1) pacientes menores de 35 años o mayores de 94 años; 2) ingresos con estancia menor a 1 día; 3) altas de <48 horas, excepto traslado o muerte; 4) altas voluntarias; y 5) motivo de alta ausente o inconsistente. Para las comparaciones entre servicios, hospitales y Comunidades autónomas también se han eliminado los pacientes atendidos en hospitales con menos de 25 episodios anuales o en hospitales de crónicos o media estancia. En la **Figura 15** se refleja el flujo de selección de los pacientes en el estudio, resultando en una muestra final válida de 77.652 pacientes.

**Tabla 16. Códigos CIE-9-MC incluidos dentro del diagnóstico de insuficiencia cardiaca.**

**Cardiopatía hipertensiva**

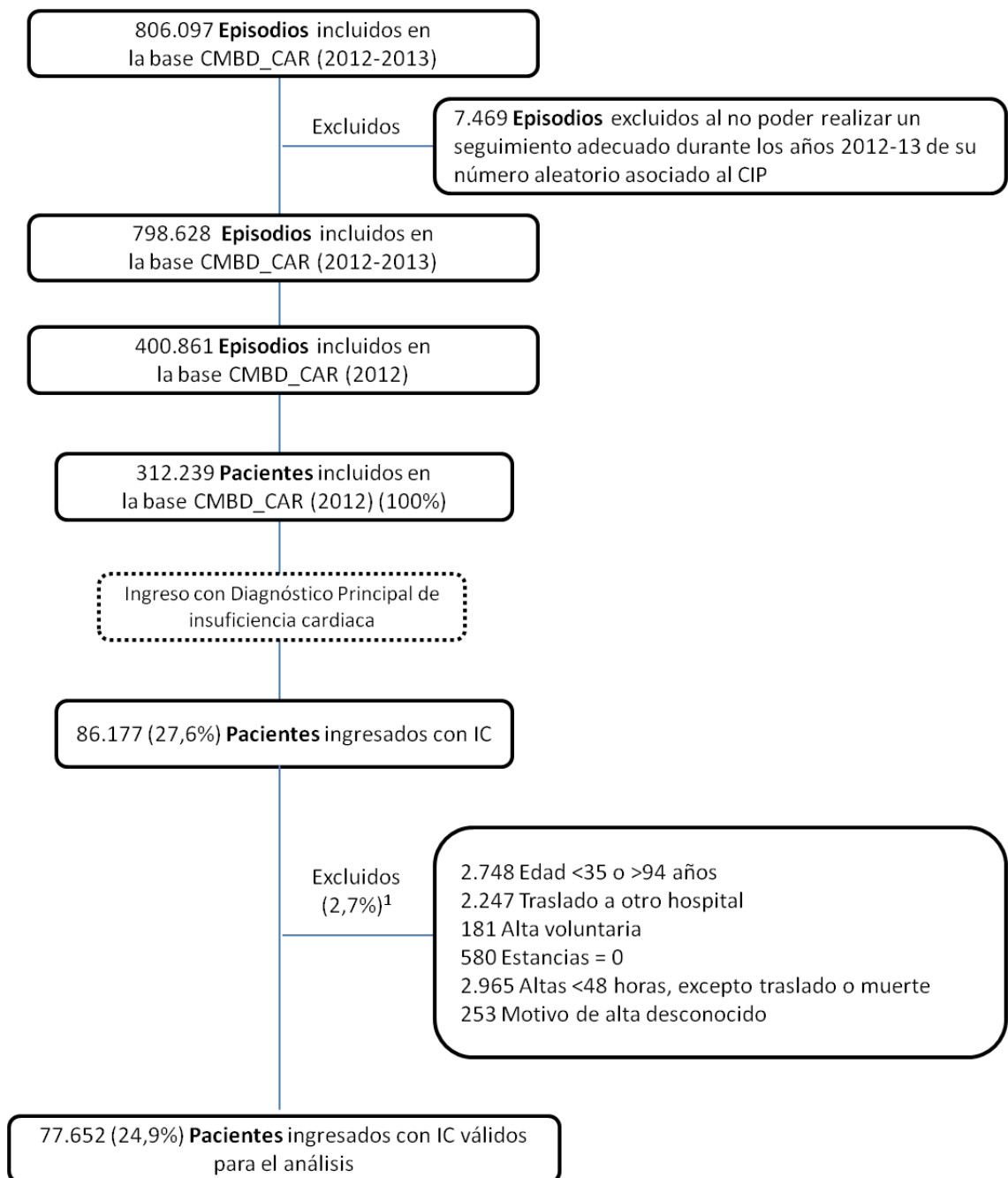
- 402.01 Maligna; con insuficiencia cardiaca.
- 402.11 Benigna; con insuficiencia cardiaca.
- 402.91 No especificada; con insuficiencia cardiaca.

**Enfermedad cardiaca y renal crónica hipertensiva**

- 404.01 Maligna; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.
- 404.03 Maligna; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.
- 404.11 Benigna; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.
- 404.13 Benigna; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.
- 404.91 No especificada; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.
- 404.93 No especificada; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.

**Insuficiencia Cardiaca**

- 428.0 Insuficiencia cardiaca congestiva, no especificada.
- 428.1 Insuficiencia cardiaca izquierda.
- 428.2 Insuficiencia cardiaca sistólica: 428.20 No especificada; 428.21 Aguda; 428.22 Crónica; 428.23 Aguda sobre crónica.
- 428.3 Insuficiencia cardiaca diastólica: 428.30 No especificada; 428.31 Aguda; 428.32 Crónica; 428.33 Aguda sobre crónica.
- 428.4 Insuficiencia cardiaca combinada sistólica y diastólica: 428.40 No especificada; 428.41 Aguda; 428.42 Crónica; 428.43 Aguda sobre crónica.
- 428.9 Fallo cardiaco no especificado.



**Figura 15. Pacientes con diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca válidos para el análisis.** CIP: Código de Identificación Personal. <sup>1</sup>: puede coexistir más de un criterio.

## Variables independientes

### *Categorías de insuficiencia cardiaca*

La IC es un complejo síndrome que agrupa diversas entidades clínicas, con un perfil de pacientes, un tratamiento y un significado pronóstico diferentes. La dicotomía

de mayor relevancia es la que hace referencia a la IC sistólica (IC-FER) y la IC diastólica (IC-FEP), pero podemos distinguir hasta 5 categorías distintas de pacientes con insuficiencia cardíaca, con sus correspondientes códigos CIE-9-MC (el valor "x" indica que es válido cualquier número en esa posición):

1. **Enfermedad hipertensiva con IC:** Cardiopatía hipertensiva (402.01, 402.11, 402.91) o Enfermedad cardíaca y renal crónica hipertensiva (404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93), en diagnóstico principal.
2. **IC no especificada** (428.0, 428.1 y 428.9), en diagnóstico principal.
3. **IC sistólica** (428.2x), en diagnóstico principal o secundario.
4. **IC diastólica** (428.3x), en diagnóstico principal o secundario.
5. **IC combinada sistólica y diastólica** (428.4x), en diagnóstico principal o secundario.

Los diagnósticos de IC sistólica, IC diastólica e IC combinada sistólica y diastólica se buscaron tanto en el diagnóstico principal como en los diagnósticos secundarios, con el fin de identificar no sólo a los pacientes que habían recibido alguno de estos diagnósticos en el ingreso índice (diagnóstico principal), sino también a aquellos que ya habían sido incluidos en cualquiera de estas tres categorías en hospitalizaciones anteriores (diagnósticos secundarios).

Se realizó un análisis de la calidad de la identificación de las categorías de la insuficiencia cardíaca, comparando el porcentaje de codificación "no especificada" (categoría 2) entre especialidades y CC.AA.

### ***Tipología de hospital***

Puesto que existen características propias de los centros hospitalarios donde se presta la atención sanitaria que influyen en los resultados asistenciales con independencia de la atención dispensada, hemos realizado un ajuste por riesgo que evite la interferencia de estos factores en la medida de los resultados. Los distintos

hospitales se han agrupado en tipologías o *clusters* en función de la complejidad de sus servicios o unidades de cardiología (**Tabla 17**)<sup>244-247</sup>.

**Tabla 17. Tipología de hospital en función de su complejidad<sup>244</sup>.**

Tipología de hospital	Características
<b>1</b>	Hospitales con menos de 1.500 casos y no codificación de altas del servicio de cardiología o con menos de 500 altas de cardiología.
<b>2</b>	Hospitales con menos de 1.500 casos y que codifican igual o más de 500 altas del servicio de cardiología, o que aún teniendo más de 1.500 casos no realizan más de 200 angioplastias (códigos CIE-9-MC 00.66, 36.01, 36.02, 36.05 o 36.06).
<b>3</b>	Hospitales con igual o más de 1.500 casos, que codifican igual o más de 500 altas del servicio de cardiología y que realizan igual o más de 200 angioplastias (códigos CIE-9-MC 00.66, 36.01, 36.02, 36.05 o 36.06.) y menos de 50 -o ninguna- revascularización quirúrgica (códigos CIE-9-MC 36.1x).
<b>4</b>	Hospitales con igual o más de 1.500 casos, que codifican igual o más de 500 altas del servicio de cardiología, que realizan igual o más de 200 angioplastias (códigos CIE-9-MC 00.66, 36.01, 36.02, 36.05 o 36.06.) e igual o más de 50 revascularizaciones quirúrgicas (códigos CIE-9-MC 36.1x).
<b>5</b>	Hospitales generales de agudos que disponen de cirugía cardíaca o hemodinámica pero no disponen de servicio de cardiología.

### ***Especialidades / servicios responsables del alta hospitalaria***

Para el análisis consideramos las cuatro especialidades que están más ligadas a la hospitalización de los pacientes con IC: medicina interna, cardiología, geriatría, UCE + URG, y un quinto grupo (otras) que incluye a todas las demás.

Se ha considerado de forma conjunta los servicios de UCE y URG pues la separación entre los dos es arbitraria, y puede depender de la codificación de cada centro. Se considera un ingreso en URG cuando el paciente pernocta al menos una noche en el hospital, independientemente del número de horas que haya pasado en el servicio de URG. La existencia y la estancia en un servicio con codificación UCE es arbitraria, y depende fundamentalmente de la estructura organizativa funcional de cada centro.

Se presenta por especialidades la descripción del total de la muestra de pacientes válidos para el análisis, así como diferenciado en cada uno de las 5 categorías de IC consideradas. Se incluyen las variables demográficas (edad y sexo) y la distribución de los factores asociados.

### ***Factores asociados***

La mortalidad intrahospitalaria se ha ajustado por riesgo, según el modelo publicado por los Medicare & Medicaid Services<sup>242</sup>. Los factores asociados considerados en el ajuste de riesgo de la mortalidad intrahospitalaria se muestran en la **Tabla 18**. En el **Anexo 1** se pueden consultar los códigos CIE-9-MC correspondientes a cada uno de ellos.

**Tabla 18. Factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria considerados en el ajuste.**

1. Edad.	12. Bronconeumopatía crónica.
2. Sexo.	13. Neumonía.
3. Insuficiencia cardíaca previa.	14. Diabetes mellitus (DM) y complicaciones de la DM.
4. Infarto agudo de miocardio.	15. Malnutrición proteico-calórica.
5. Aterosclerosis crónica.	16. Demencia y senilidad.
6. Cardiopatía isquémica crónica.	17. Hemiplejía, paraplejía, parálisis, incapacidad funcional.
7. Insuficiencia cardio-respiratoria y shock.	18. Enfermedad vascular periférica.
8. Enfermedad cardíaca valvular y reumática.	19. Cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves.
9. Hipertensión.	20. Traumatismo en el último año.
10. Ictus.	
11. Insuficiencia renal.	

El análisis de los reingresos también se ha ajustado por riesgo, considerando los factores asociados descritos en la **Tabla 19**, siguiendo la metodología de los Medicare & Medicaid Services<sup>243</sup>. En el **Anexo 2** se pueden consultar los códigos CIE-9-MC correspondientes a cada uno de los factores asociados considerados en el ajuste de riesgo de los reingresos.

**Tabla 19. Factores asociados al reingreso considerados en el ajuste.**

1. Edad.	20. Alteraciones graves hematológicas.
2. Sexo.	21. Deficiencia de hierro y otras anemias o enfermedades de la sangre.
3. Historia previa de bypass.	22. Demencia y otras alteraciones específicas cerebrales.
4. Insuficiencia cardio-respiratoria y shock.	23. Drogas/alcohol abuso/dependencia/psicosis.
5. Insuficiencia cardíaca previa.	24. Enfermedades psiquiátricas mayores.
6. Síndrome coronario agudo.	25. Depresión.
7. Aterosclerosis coronaria o angina.	26. Otras enfermedades psiquiátricas.
8. Enfermedad cardíaca valvular y reumática.	27. Hemiplejía, paraplejía, parálisis, incapacidad funcional.
9. Arritmias específicas.	28. Ictus.
10. Otras enfermedades cardíacas y no especificadas.	29. Bronconeumopatía crónica.
11. Enfermedad vascular o circulatoria.	30. Fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares crónicas.
12. Cáncer metastásico y leucemia aguda.	31. Asma.
13. Cáncer.	32. Neumonía.
14. Diabetes mellitus o complicaciones de la DM.	33. Enfermedad renal terminal o diálisis.
15. Malnutrición proteico-calórica.	34. Insuficiencia renal.
16. Alteraciones de líquidos, electrolitos, ácido-base.	35. Nefritis.
17. Enfermedad hepática o biliar.	36. Otras enfermedades del tracto urinario.
18. Úlcera péptica, hemorragia y otras enfermedades gastrointestinales específicas.	37. Úlceras por decúbito o úlceras cutáneas crónicas.
19. Otras alteraciones gastrointestinales.	

## **Variables de resultado**

### ***Mortalidad intrahospitalaria, reingresos y estancias***

Se analizan las tasas brutas y ajustadas de mortalidad intrahospitalaria en el episodio índice, al mes, a los 3 meses y al año del episodio índice, calculadas como el porcentaje del total de episodios con "motivo de alta" 4 (muerte). Se estudian igualmente los reingresos al mes, a los 3 meses y al año del episodio índice, así como el número total de estancias al año (incluidas las del episodio índice).

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue realizado con los programas STATA versión 13 y SPSS versión 20. Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje de observaciones. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media y

desviación estándar (DE). Aquellas que no se ajustaron a una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk, se expresan como mediana y rango intercuartil (RIC).

Se describe el número de casos y su frecuencia relativa de las variables de resultados (mortalidad, reingresos) en cada categoría de IC, y la significación estadística de las diferencias. Asimismo, estos resultados se estratificaron entre servicios y CC.AA. La significación estadística se obtuvo con el test de la ji cuadrado en variables cualitativas, y con el análisis de la varianza, con corrección del nivel de significación con el test de Bonferroni, para las variables cuantitativas.

Para estudiar la influencia de las distintas variables independientes en las variables de resultados (dependientes), se llevó a cabo en primer lugar un análisis univariado mediante los tests previamente mencionados. Todos los tests fueron bilaterales. A continuación, se hizo un análisis de regresión lineal múltiple, logística y multinivel (siguiendo la metodología Krumholz), en función del carácter de la variable dependiente. Para ello, se construyó inicialmente un modelo de regresión máximo en el que se incluyeron todas aquellas variables (independientes) que en el análisis univariado presentaban una  $p < 0,05$ . Posteriormente, se utilizó un método robusto automático de selección de las variables por pasos hacia atrás (backward elimination). En todos los modelos de regresión se utilizaron los siguientes criterios de exclusión:  $P_{out} > 0,10$  y tolerancia  $< 0,001$ .

Se ajustó un modelo de regresión logística multinivel utilizando, con el objeto de facilitar la comparación de los resultados, las mismas variables del modelo de los Medicare&Medicaid Services, con el método robusto restringido. En primer lugar, se ha estimado un modelo «vacío», con sólo una ordenada en origen al azar para medir la variabilidad entre hospitales (intercept random model) a fin de determinar si, en realidad, existe una estructura jerárquica de los datos. Posteriormente, se han introducido en el modelo las características individuales de los pacientes para averiguar en qué medida la variabilidad observada se explica por características



propias. Para medir la proporción de la varianza total que se explica por las diferencias entre hospitales, se ha calculado el índice de correlación intrahospitales (ICH) mediante la expresión<sup>248,249</sup>:

$$ICH = \frac{\text{varianza de los residuos del nivel hospital}}{\text{varianza de los residuos del nivel hospital} + \text{varianza de los residuos del nivel paciente}}$$

Para medir la magnitud de la varianza a nivel hospitalario se ha estimado la OR mediana (ORm) mediante la expresión<sup>250-251</sup>:

$$ORm = [\cdot (2 \times VA)] \times 0,6745$$

donde VA es la varianza a nivel hospitalario. En el presente estudio, la ORm representa la medida en que la probabilidad individual de muerte por IC está determinada por las características del hospital donde se atiende al paciente. Si la ORm tuviera el valor 1, indicaría que no hay diferencias entre hospitales. Una ORm elevada indicaría que las diferencias hospitalarias son relevantes para explicar la variación de la probabilidad individual de morir por IC.

A partir del modelo multinivel estimado, se ha calculado: a) la mortalidad prevista (número previsto de muertes por IC estimado a partir de las variables individuales [mix de pacientes] y el componente de cada hospital correspondiente a la ordenada en el origen [funcionamiento], incluyendo todas las variables independientes, todos los coeficientes fijos y todos los efectos aleatorios correspondientes al nivel 1 [paciente]); b) la mortalidad esperada (número esperado de muertes por IC en cada hospital, estimado a partir de las variables individuales mix de pacientes, y la media de los componentes de cada hospital correspondientes a la ordenada en el origen [funcionamiento estándar o "norma de funcionamiento"], incluyendo todas las variables independientes y todos los coeficientes fijos, pero no los

efectos aleatorios correspondientes al nivel 2 [hospital]); y c) la razón de mortalidad intrahospitalaria estandarizada por riesgo (RAMER) como el cociente entre la mortalidad prevista (que considera individualmente el funcionamiento del hospital donde se atiende al paciente) y la esperada (que considera un funcionamiento estándar según la media de todos los hospitales), multiplicado por la tasa bruta de mortalidad. La razón de mortalidad intrahospitalaria estandarizada por riesgo es un valor expresado en la misma magnitud que la tasa bruta de mortalidad. Así, por ejemplo, si RAMER de una tipología de hospital es mayor que la tasa bruta de mortalidad, significa que la probabilidad de muerte en dicha tipología de hospital a causa de factores relacionados con su funcionamiento es mayor que en la media de las tipologías de hospital consideradas.

Aplicando la misma metodología a los reingresos, se ha calculado el RAMER al alta hospitalaria y el RARER (razón de reingreso estandarizada por riesgo) al año de seguimiento.

En los modelos se obtuvieron las Odds Ratio (OR) ajustadas y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

En todos los modelos se evaluó la capacidad discriminativa con las curvas COR ("ROC", Curvas de Rendimiento Diagnóstico). Se presentan las áreas bajo la curva (ABC) y su IC 95%.

Para buscar un punto de corte que diferenciase dos grupos en los datos, fue preciso encontrar una partición adecuada. Se utilizó un algoritmo de clustering, ya que es un método no supervisado, para conseguir la máxima densidad intra-grupo y la máxima disparidad inter-grupo. En los tres casos que se estudiaron se utilizó el algoritmo de clustering de las *K-medias*. Este algoritmo inicializa con dos semillas como medias de los grupos iniciales (esta selección de las semillas es aleatoria); el siguiente paso es a cada observación asignarle la semilla más cercana, y así tener un clustering

inicial (cada asignación de una nueva observación actualiza el valor de la semilla a la media del cluster formado en ese momento). Tras esto, calculamos las medias de los grupos y si se mejoraba el criterio se reiteraba el proceso hasta alcanzar estabilidad. El criterio que se usó es la suma de los cuadrados dentro de los grupos. Se excluyeron los centros con menos de 25 episodios dada la gran dispersión de los datos.



## 7. RESULTADOS

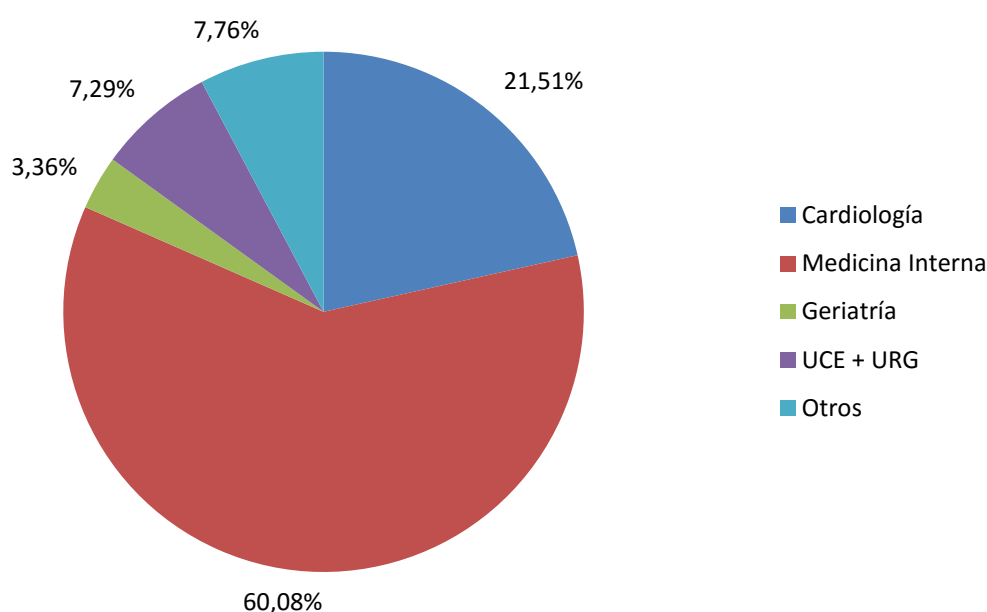
### Episodios de insuficiencia cardiaca

En el año 2012 se recogen en el CMBD 400.861 altas con alguno de los diagnósticos principales correspondientes a la base CMBD\_CAR. En la **Tabla 20** se muestra la distribución según el diagnóstico de alta principal, observando que una cuarta parte de los episodios (25,39%) corresponden a altas por IC.

**Tabla 20. Proporción de episodios de la base CMBD\_CAR según el diagnóstico principal.** EAC: enfermedades del área del corazón.

	Nº de Episodios	%	Códigos CIE-9-MC
Fiebre reumática aguda	87	0,02	390-392
Enfermedad cardiaca reumática crónica	5.532	1,38	393-398
Enfermedad hipertensiva	25.450	6,35	401-405
Infarto agudo de miocardio	52.238	13,03	410
Otras enfermedades isquémicas del corazón	51.643	12,88	411,412-414
Angina de pecho	7.655	1,91	413
Enfermedades de la circulación pulmonar	16.709	4,17	415-417
Trastornos de conducción y disritmias cardiacas	61.867	15,43	426-227
Insuficiencia cardiaca	101.761	25,39	428
Otras enfermedades cardiacas	25.513	6,36	Resto de 420-429
Aneurisma de la aorta ascendente o torácica, embolismo aórtico torácico	1.346	0,34	441.01 441.1 441.2 444.1
Otros	51.060	12,74	No EAC
<b>Total</b>	<b>400.861</b>	<b>100</b>	

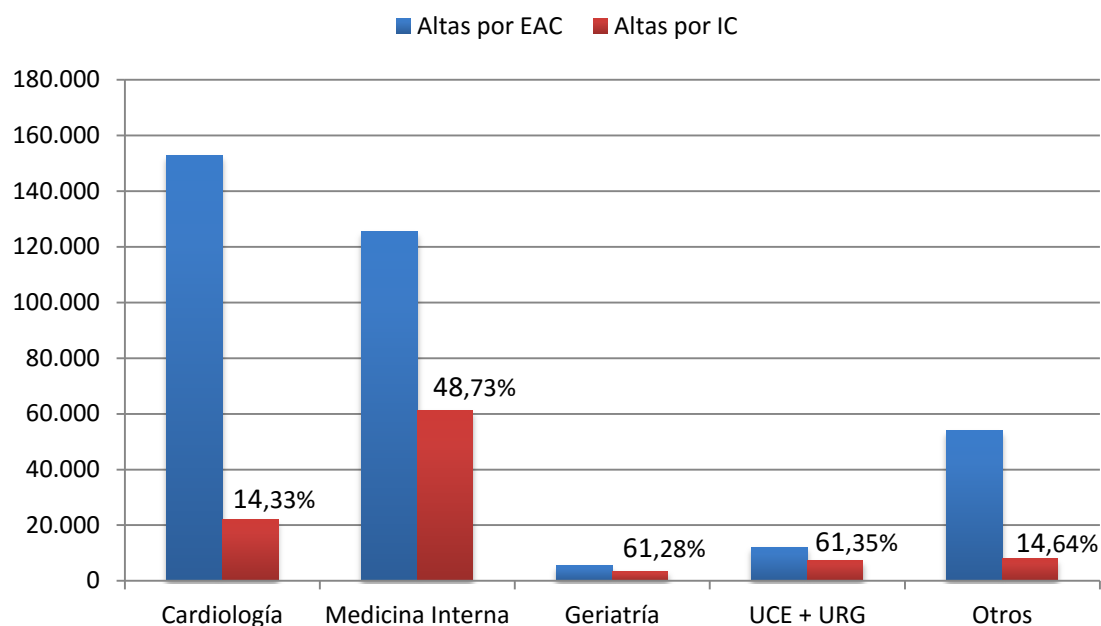
La distribución de los 101.761 episodios de IC en función de la especialidad que da el alta hospitalaria se refleja en la **Figura 16**. Más de la mitad (60,08%) de las altas con diagnóstico principal de IC se realizan en los servicios de medicina interna, y aproximadamente una quinta parte (21,51%) en los servicios de cardiología.



**Figura 16. Proporción de episodios de insuficiencia cardiaca (n=101.761) según la especialidad que da el alta hospitalaria.** IC: insuficiencia cardiaca. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

La **Figura 17** muestra la proporción de altas por IC respecto al total de altas por Enfermedades del Área del Corazón (EAC), excluyendo por tanto los episodios con diagnóstico principal "Otros" de la **Tabla 20**, en cada una de las distintas especialidades. Observamos que en geriatría y en UCE + URG más de la mitad de los episodios de las EAC corresponden a IC (61,28% y 61,35%, respectivamente), aunque estas dos especialidades representan sólo el 10,65% del total de episodios de IC (**Figura 5**). En medicina interna, casi la mitad de las altas por EAC (48,73%) corresponden a IC, siendo la especialidad que tiene un mayor volumen absoluto de pacientes. En cardiología, el peso proporcional de la actividad ocasionada por la IC es mucho menor (14,33%).

De igual forma, en la **Figura 18** se muestra la proporción de altas por IC respecto al total de altas de la base CMBD\_CAR en cada una de las distintas CC.AA. Esta proporción casi llega a ser del doble entre algunas CC.AA. (Canarias, 18,77%; Cataluña, 32,26%), existiendo una gradación progresiva en el resto.

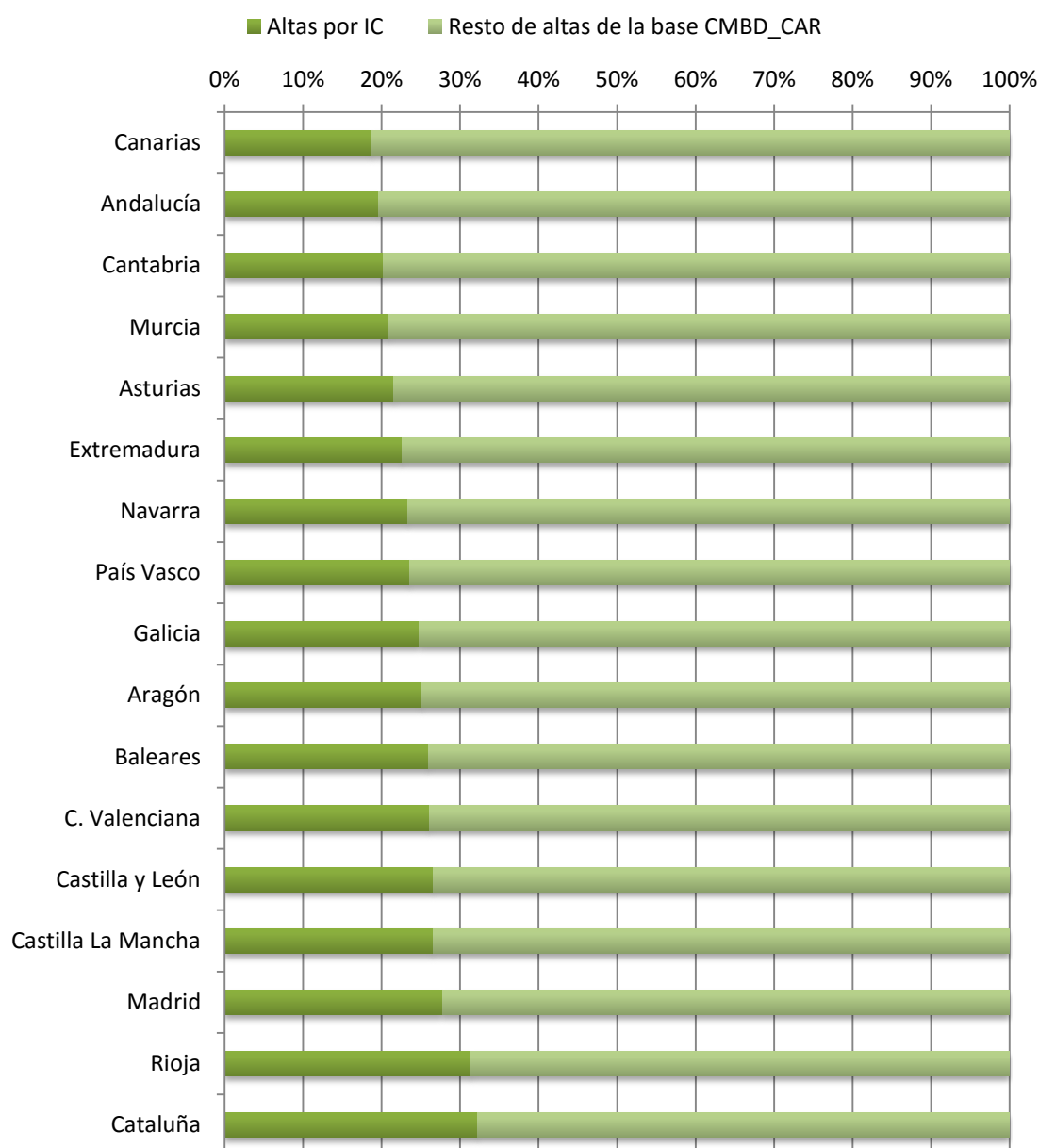


**Figura 17. Proporción de altas por insuficiencia cardiaca respecto al total de altas por Enfermedades del Área del Corazón en cada una de las distintas especialidades.** IC: insuficiencia cardiaca. EAC: enfermedades del área del corazón. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

### Pacientes con un ingreso por insuficiencia cardiaca

Como hemos señalado en el apartado de Material y Métodos (**Figura 15**), se han identificado los pacientes (n=312.239) que presentaron un ingreso en el año 2012 dentro de la base CMBD\_CAR. Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión de nuestro estudio, obtenemos una muestra final de 77.652 pacientes con algún ingreso con diagnóstico principal de IC y en los que es posible trazar la presencia de episodios de hospitalización durante un año de seguimiento.

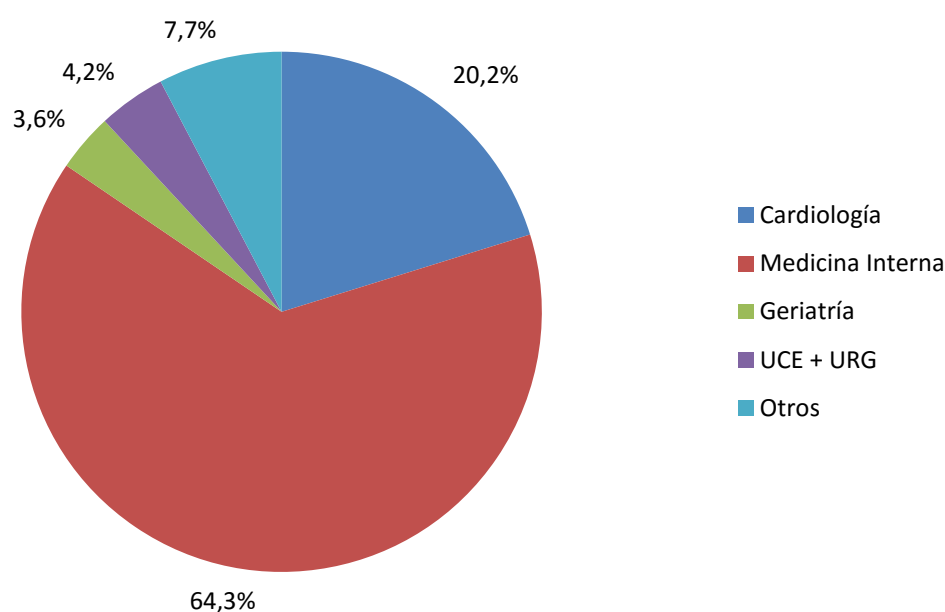
La distribución de estos pacientes según el servicio que da el alta se muestra en la **Figura 19**. La mayor proporción corresponde al servicio de medicina interna (64,3%), seguido a distancia por el servicio de cardiología (20,2%).



**Figura 18. Proporción de altas por insuficiencia cardíaca respecto al total de altas de la base CMBD\_CAR en cada una de las distintas Comunidades Autónomas.** Ceuta y Melilla se excluyen en la figura. IC: insuficiencia cardíaca. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

La edad media de los pacientes fue de  $79,2 \pm 9,9$  años (**Tabla 21**). El 50% de los pacientes tenía 81 años o más, y el 25% una edad igual o superior a 86 años. El análisis de las edades según la especialidad de ingreso muestra una diferencia de edad mediana de 6 años entre los dos servicios con mayor volumen de ingresos (medicina interna y cardiología).





**Figura 19. Proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca que reciben el alta en cada una de las distintas especialidades.** UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

**Tabla 21. Edad media y mediana por especialidades de los pacientes con un ingreso por insuficiencia cardiaca.** DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartil. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

Edad (años)	Cardiología	Medicina Interna	Geriátría	UCE + URG	Otros	Total
Media $\pm$ DS	73,9 $\pm$ 11,3	80,7 $\pm$ 8,7	86,1 $\pm$ 4,8	81,8 $\pm$ 7,9	75,8 $\pm$ 10,9	79,2 $\pm$ 9,9
Mediana (RIC)	76 (67-82)	82 (77-87)	87 (83-90)	83 (78-87)	78 (69-84)	81 (75-86)

En el total de altas de la base CMBD\_CAR se encontraron 2.654, 1.218 y 437 episodios con diagnóstico principal de IC sistólica, IC diastólica e IC combinada sistólica y diastólica, respectivamente. Como se ha descrito en el apartado de Material y Métodos, todos ellos se buscaron también entre los diagnósticos secundarios, quedando finalmente la distribución de los pacientes en de cada una de las categorías de IC consideradas como se muestra en la **Tabla 22**. La mayoría de los pacientes (76,7%) se incluyen en la categoría de IC No Especificada, lo que traduce una notable deficiencia de la codificación de las altas en las dos categorías de IC con mayor relevancia clínica (IC sistólica e IC diastólica).

**Tabla 22. Número y proporción de pacientes en cada una de las distintas categorías de insuficiencia cardíaca.**

Categoría de Insuficiencia Cardíaca	n	%
1. Enfermedad hipertensiva	11.581	14,9
2. IC no especificada	59.531	76,7
3. IC sistólica	4.241	5,5
4. IC diastólica	1.752	2,3
5. IC combinada sistólica y diastólica	547	0,7

En la **Tabla 23** se presenta la proporción de pacientes con IC distribuidos según la tipología de hospital de ingreso. Han sido excluidos de este análisis 881 pacientes (1,1%) que ingresaron en hospitales no considerados como de pacientes agudos. Se observa cómo el 60% de los ingresos se producen en hospitales con tipologías 3 ó 4, representando la tipología 1 un cuarto del total de los ingresos.

**Tabla 23. Número total y proporción de pacientes según la tipología de hospital de ingreso.**

Tipología de hospital	n	%
1	19.921	25,9
2	8.779	11,4
3	22.162	28,9
4	24.655	32,1
5	1.254	1,6

La distribución de los factores asociados según las distintas especialidades se presenta en la **Tabla 24**. En cardiología existía una mayor proporción significativa de varones (54,2%), insuficiencia cardíaca previa (56,5%), cardiopatía isquémica crónica (29,3%), y enfermedad cardíaca valvular y reumática (40,9%). En comparación, medicina interna presentaba significativamente mayor prevalencia de insuficiencia cardio-respiratoria y shock (36,8%), ictus (0,5%), insuficiencia renal (35%), EPOC (18,7%), neumonía (23%), diabetes mellitus (37,5%), malnutrición proteico-calórica (1,3%), demencia y senilidad (23,1%), alteraciones neurológicas motoras (3,7%) y cáncer (2,3%). En geriatría destacaba respecto a medicina interna la mayor prevalencia de insuficiencia cardio-respiratoria y shock (45,5%), HTA (62,5%), malnutrición

proteico-calórica (5,9%), demencia y senilidad (32,3%), alteraciones neurológicas motoras (4,3%), y traumatismo en el último año (3,5%).

**Tabla 24. Proporción de los factores asociados considerados en el modelo de mortalidad intrahospitalaria según las distintas especialidades.** DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

	Especialidades (%)					p
	Cardiología	Medicina interna	Geriatría	UCE+URG	Otros	
Edad media (años)	73,9	80,7	86,1	81,8	75,6	<0,001
Varón	54,2	41,9	32,2	37,6	52,3	<0,001
Insuficiencia cardiaca previa	56,5	42,8	38,8	23,5	35,8	<0,001
Infarto agudo de miocardio	0,8	0,4	0,4	0,2	0,5	<0,001
Aterosclerosis crónica	2,3	1,6	2,2	1,1	1,4	<0,001
Cardiopatía isquémica crónica	29,3	21,5	21,4	22,2	17,9	<0,001
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	13,1	36,8	45,5	22,2	43,6	<0,001
Enfermedad cardiaca valvular y reumática	40,9	27,1	30,1	19,3	19,2	<0,001
Hipertensión	56,5	55,2	62,5	69,6	55,2	<0,001
Ictus	0,2	0,5	0,4	0,1	0,7	<0,001
Insuficiencia renal	25,9	35,0	37,1	29,2	41,7	<0,001
EPOC	13,3	18,7	13,1	17,6	22,8	<0,001
Neumonía	13,3	23,0	26,2	17,0	24,7	<0,001
DM y complicaciones de la DM	37,5	39,8	30,4	39,0	38,2	<0,001
Malnutrición proteico-calórica	0,2	1,3	5,9	0,4	1,9	<0,001
Demencia y senilidad	10,8	23,1	32,3	26,9	21,1	<0,001
Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional	2,4	3,7	4,3	2,9	2,8	<0,001
Enfermedad vascular periférica	63,8	64,3	67,7	74,3	63,8	<0,001
Cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves	0,8	2,3	2,2	1,5	7,6	<0,001
Traumatismo en el último año	2,5	2,6	3,5	1,3	3,9	<0,001

Los pacientes dados de alta por los servicios de UCE + URG mostraron una elevada proporción de hipertensión (69,6%) y ausencia de IC previa (76,5%), y una baja

prevalencia de pacientes con infarto agudo de miocardio (0,2%), aterosclerosis crónica (1,1%), insuficiencia cardio-respiratoria y shock (22,2%), enfermedad cardíaca valvular y reumática (19,3%), ictus (0,1%).

En cuanto a las características demográficas, el 55,3% del total de pacientes ingresados por IC eran mujeres (**Tabla 25**).

**Tabla 25. Proporción de los factores asociados considerados en el modelo de mortalidad intrahospitalaria según las categorías de IC.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Factores asociados	Categorías (%)					p	Total
	1	2	3	4	5		
Edad media (años)	79,9	79,6	74,1	78,5	75,3	<0,001	79,18
Varón	37,5	44,7	65,7	36,7	57,2	<0,001	44,7
Insuficiencia cardíaca previa	94,8	30,4	83,4	71,1	68,4	<0,001	44,1
Infarto agudo de miocardio	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5	0,752	0,5
Aterosclerosis crónica	1,7	1,7	2,2	1,7	2,4	0,135	1,7
Cardiopatía isquémica crónica	18,9	22,6	36,7	20,5	30,2	<0,001	22,8
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	34,7	32,5	21,1	33,0	27,6	<0,001	32,2
Enfermedad cardíaca valvular y reumática	27,9	28,4	38,2	33,5	39,5	<0,001	29,1
Hipertensión	8,0	65,3	59,1	64,6	55,6	<0,001	56,3
Ictus	0,6	0,4	0,4	0,2	0,9	0,470	0,4
Insuficiencia renal	39,8	32,4	32,5	30,6	35,3	<0,001	33,5
EPOC	16,2	18,0	17,3	15,9	16,5	<0,001	17,7
Neumonía	20,6	21,5	15,4	22,8	15,0	<0,001	21,0
DM y complicaciones de la DM	43,3	37,9	38,5	41,3	39,7	<0,001	38,8
Malnutrición proteico-calórica	1,1	1,3	0,9	1,2	0,7	0,430	1,3
Demencia y senilidad	20,7	21,6	14,0	17,4	13,9	<0,001	20,9
Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional	3,2	3,4	3,0	2,9	4,0	0,268	3,4
Enfermedad vascular periférica	21,3	72,6	66,9	76,3	73,7	<0,001	64,7
Cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves	1,7	2,6	1,2	1,7	0,5	<0,001	2,4
Traumatismo en el último año	2,6	2,7	2,4	2,7	2,6	0,770	2,6

En el evento índice, los pacientes tenían una elevada comorbilidad, tanto cardiovascular como no cardiovascular. Las **Tablas 25 y 26** muestran la frecuencia observada de los agentes etiológicos, predisponentes, precipitantes o comorbilidades más habituales.

En la IC sistólica (categoría 3) existe una mayor proporción de varones (65,7%), cardiopatía isquémica crónica (36,7%), historia previa de by-pass coronario (5,1%), EPOC (17,3%) y arritmias específicas (56,2%).

En la IC diastólica (categoría 4) destaca una mayor frecuencia de mujeres (63,3%), HTA (64,6%), insuficiencia cardio-respiratoria y shock (33,0%), diabetes mellitus (41,3%), enfermedad vascular periférica (76,3%), cáncer (6,0%), alteraciones gastrointestinales (17,5%), deficiencia de hierro y otras anemias o enfermedades de la sangre (23,5%), depresión (6,6%) y otras enfermedades psiquiátricas (4,3%), demencia y otras alteraciones específicas cerebrales (17,4%), asma (3,5%), neumonía (22,8%) y nefritis (3,9%).

La enfermedad hipertensiva (categoría 1) se caracteriza por una elevada proporción de IC previa (94,8%) e insuficiencia renal (39,8%). Asimismo, tiene una mayor presencia de neumonía (20,6%), diabetes mellitus (43,3%), demencia y senilidad (20,7%), y cáncer (1,7%) en comparación con la IC sistólica.

La IC no especificada presenta en muchas de las variables proporciones intermedias entre la IC sistólica y la IC diastólica, aunque de forma global se aproxima más a la IC diastólica; destaca la baja proporción de IC previa (30,4%), y la elevada presencia de demencia y senilidad (21,6%) y cáncer (2,6%).

Por último, la IC combinada sistólica y diastólica (categoría 5) presenta una mayor frecuencia de enfermedad valvular y reumática (39,5%) y menor de depresión (3,3%).

**Tabla 26. Proporción de los factores asociados considerados en el modelo de reingreso según las categorías de IC.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Factores asociados	Categorías (%)					p
	1	2	3	4	5	
Historia previa de bypass	1,2	2,8	5,1	2,3	4,6	<0,001
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,026
Insuficiencia cardiaca previa	94,8	30,4	83,4	71,1	68,4	<0,001
Síndrome coronario agudo	1,8	1,8	2,2	1,7	2,4	0,229
Aterosclerosis coronaria o angina	18,9	22,6	36,7	20,5	30,2	<0,001
Enfermedad cardiaca valvular y reumática	27,9	28,4	38,2	33,5	39,5	<0,001
Arritmias específicas	59,2	57,7	56,2	51,5	53,0	<0,001
Otras enfermedades cardiacas y no especificadas	2,9	5,0	6,4	4,7	11,9	<0,001
Enfermedad vascular o circulatoria	15,5	14,2	14,6	15,1	15,4	0,004
Cáncer metastásico y leucemia aguda	1,2	2,0	0,9	1,3	,4	<0,001
Cáncer.	5,7	6,6	4,7	6,0	4,2	<0,001
DM o complicaciones de la DM	43,3	37,9	38,5	41,3	39,7	<0,001
Malnutrición proteico-calórica	1,1	1,3	0,9	1,2	,7	0,043
Alteraciones de líquidos, electrolitos, ácido-base	11,8	10,8	6,9	11,0	9,1	<0,001
Enfermedad hepática o biliar	18,7	17,3	22,5	19,2	22,1	<0,001
Úlcera péptica, hemorragia y otras enfermedades gastrointestinales específicas	0,01	0,02	0,02	0,01	0,00	0,022
Otras alteraciones gastrointestinales	17,7	16,5	11,2	17,5	10,8	<0,001
Alteraciones graves hematológicas	2,0	2,5	1,9	1,8	2,2	0,004
Deficiencia de hierro y otras anemias o enfermedades de la sangre	24,1	22,4	15,9	23,5	21,8	<0,001
Demencia y otras alteraciones específicas cerebrales	20,7	21,6	14,0	17,4	13,9	<0,001
Drogas/alcohol abuso/dependencia/psicosis	6,4	7,6	15,0	7,6	13,2	<0,001
Enfermedades psiquiátricas mayores	0,8	0,9	0,9	0,9	0,4	0,579
Depresión	6,8	6,0	3,7	6,6	3,3	<0,001
Otras enfermedades psiquiátricas	3,9	3,4	2,7	4,3	3,1	0,002
Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional	3,2	3,4	3,0	2,9	4,0	0,268
Ictus	0,6	0,4	0,4	0,2	0,9	0,047
EPOC	16,2	18,0	17,3	15,9	16,5	<0,001
Fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares crónicas	3,0	3,3	2,9	3,3	2,4	0,261

Asma	4,2	3,7	2,4	3,5	2,9	<0,001
Neumonía	20,6	21,5	15,4	22,8	15,0	<0,001
Enfermedad renal terminal o diálisis	1,0	0,6	0,3	0,5	0,4	<0,001
Insuficiencia renal	39,8	32,4	32,5	30,6	35,3	<0,001
Nefritis	4,6	2,6	2,1	3,9	3,3	<0,001
Otras enfermedades del tracto urinario	3,9	3,3	3,0	2,7	3,7	0,001
Úlceras por decúbito o úlceras cutáneas crónicas	3,0	2,8	2,1	2,5	1,8	0,017

En la **Tabla 27** podemos observar la distribución de las categorías de IC por Comunidades Autónomas (excluidas Ceuta y Melilla), tipología de hospital y servicios. En cuanto a la distribución por CC.AA., presenta una mayor frecuencia significativa la IC sistólica (categoría 3) en Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria, Galicia, Murcia, Navarra y País Vasco. En cambio, es más prevalente la IC diastólica en los pacientes hospitalizados en Castilla La Mancha, Cataluña, C. Valenciana, Extremadura y Madrid.

El análisis de la tipología de hospital nos muestra que los hospitales de tipología 1 atienden significativamente menor proporción de pacientes con IC sistólica (20,3%) que cualquiera de las otras tipologías, con una asistencia más frecuente a pacientes con IC diastólica (24,8%). La tipología 2 es la que menor frecuencia de pacientes con IC atiende de cualquiera de las categorías de IC consideradas. La tipología 3 atienden una proporción significativamente mayor de pacientes con IC sistólica frente a IC diastólica (27,8 frente a 22,6%, respectivamente). Los hospitales de tipología 4 son los que tienen más carga asistencial ocasionada por la IC (casi el 40% del total), tanto por IC sistólica como diastólica .

Por último, en cuanto al servicio en el que ingresan los pacientes por IC, llama en primer lugar la atención que la mitad de los pacientes con IC sistólica se encuentran en el servicio de medicina interna (45,8%) y la otra mitad en cardiología (47,3%). Por otro lado, cardiología tiene una proporción significativamente más alta de pacientes ingresados con IC sistólica (47,3%) frente a sólo un 22,9% de IC diastólica, hospitalizándose la mayoría de estos últimos en medicina interna (65,4%). En UCE +

URG las altas por IC sistólica son las menos frecuentes (0,9%) en comparación con el resto de las categorías.

**Tabla 27. Distribución de las categorías de insuficiencia cardiaca por Comunidades Autónomas (excluidas Ceuta y Melilla), tipología de hospital y servicios.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. IC: insuficiencia cardiaca. UCE: Unidad de Corta Estancia. URG: Urgencias.  
\*:  $p < 0,001$  para todas las comparaciones de fila.

		Categorías de IC (%)*				
		1	2	3	4	5
<b>Comunidad Autónoma</b>	Andalucía	20,0	12,8	13,5	11,2	12,3
	Aragón	1,3	3,6	5,9	4,2	6,2
	Asturias	6,7	3,1	3,8	1,9	1,1
	Baleares	1,2	1,9	3,9	4,5	4,4
	Canarias	3,7	2,2	3,8	4,3	2,4
	Cantabria	1,8	1,1	4,4	2,6	0,9
	Castilla y León	8,1	7,4	6,9	7,3	4,6
	Castilla La Mancha	3,7	5,2	2,0	2,9	2,4
	Cataluña	11,6	17,8	13,6	15,9	22,9
	C. Valenciana	4,4	11,5	8,2	11,4	15,4
	Extremadura	3,6	2,6	2,7	6,1	2,0
	Galicia	9,8	7,3	6,9	3,9	2,8
	Madrid	12,3	13,6	11,5	19,3	19,3
	Murcia	2,3	2,6	4,0	2,2	1,5
	Navarra	1,8	1,1	1,1	0,2	0,6
	País Vasco	6,8	5,4	7,3	1,7	1,1
	Rioja	0,8	0,8	0,7	0,4	0,2
<b>Tipología del hospital</b>	1	25,7	26,3	20,3	24,8	40,2
	2	10,4	11,7	11,0	12,1	6,9
	3	33,8	28,3	27,8	22,6	11,5
	4	29,2	32,0	39,0	36,9	38,9
	5	0,9	1,7	1,9	3,6	2,6
<b>Servicio</b>	Cardiología	15,5	19,0	47,3	22,9	32,2
	Medicina interna	72,3	64,1	45,8	65,4	59,6
	Geriatría	4,0	3,7	1,6	2,3	0,9
	UCE + URG	1,5	5,0	0,9	2,5	3,5
	Otros	6,7	8,2	4,3	7,0	3,8

La **Tabla 28** nos muestra, en los distintos servicios considerados, la proporción de episodios según la categoría de IC del mismo respecto al total de episodios en cada



especialidad. En UCE + URG el 91,48% de los episodios tiene el diagnóstico de IC NO especificada, lo que puede servir de indicador de la calidad de la codificación de los episodios de IC al alta.

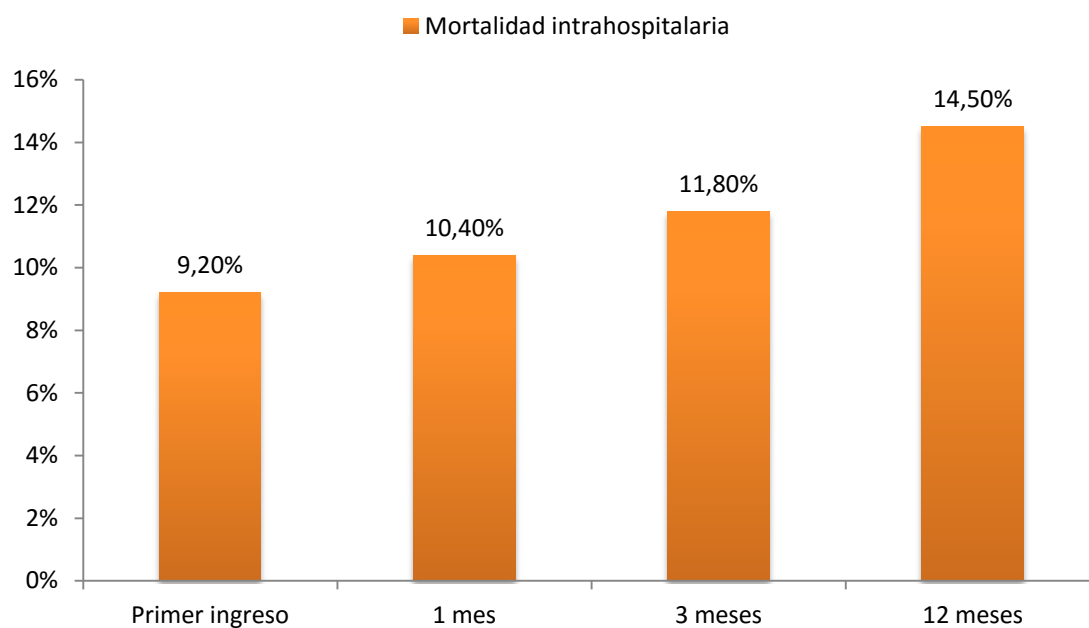
**Tabla 28. Distribución de las categorías de insuficiencia cardiaca en cada uno de los servicios considerados.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. IC: insuficiencia cardiaca. UCE: Unidad de Corta Estancia. URG: Urgencias. \*:  $p < 0,001$  para todas las comparaciones de fila.

	Cardiología	Medicina interna	Geriatría	UCE + URG	Otros
<b>Categoría 1</b>	11,41	16,78	16,60	5,46	12,94
<b>Categoría 2</b>	72,13	76,38	79,28	91,48	81,62
<b>Categoría 3</b>	12,77	3,89	2,50	1,16	3,06
<b>Categoría 4</b>	2,56	2,29	1,45	1,32	2,04
<b>Categoría 5</b>	1,12	0,65	0,18	0,58	0,35

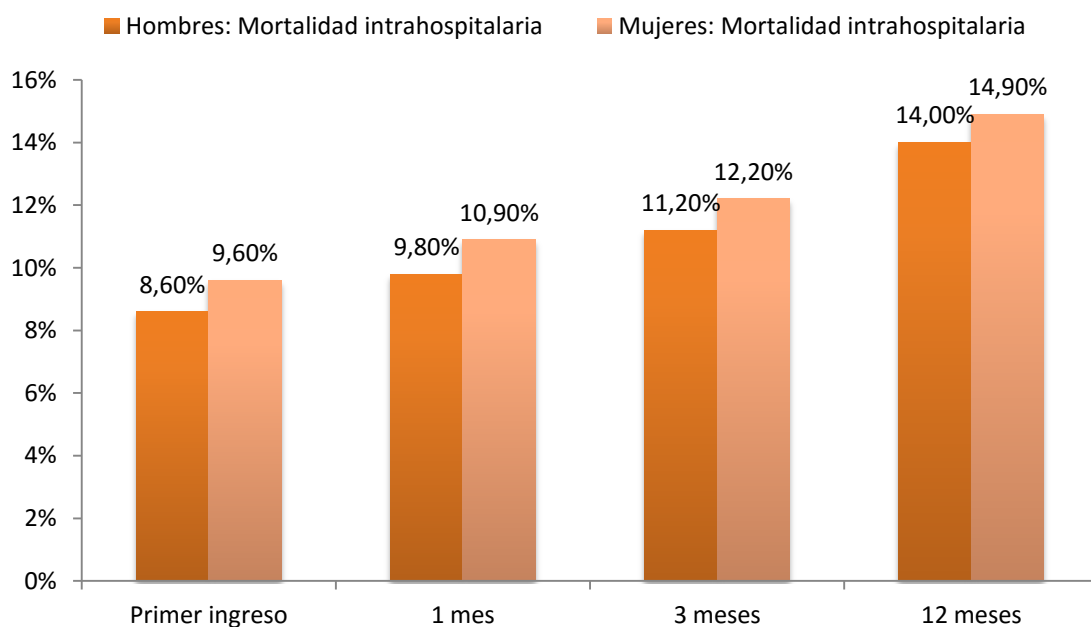
### Mortalidad intrahospitalaria

La proporción de pacientes que fallecen en el hospital en el primer ingreso por IC es del 9,2%, ascendiendo progresivamente la mortalidad intrahospitalaria acumulada hasta el 14,5% al año de seguimiento ( $p < 0,001$ ) (**Figura 20**). Convendría resaltar que se trata únicamente de la mortalidad intrahospitalaria, pues no se dispone de información de los pacientes de la cohorte estudiada que hayan podido fallecer en un ámbito diferente de los hospitales incluidos en el CMBD\_CAR.

La **Figura 21** nos muestra que tanto la mortalidad intrahospitalaria como la acumulada al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento es mayor en las mujeres en comparación con los hombres ( $p \leq 0,001$  para todos los momentos analizados).



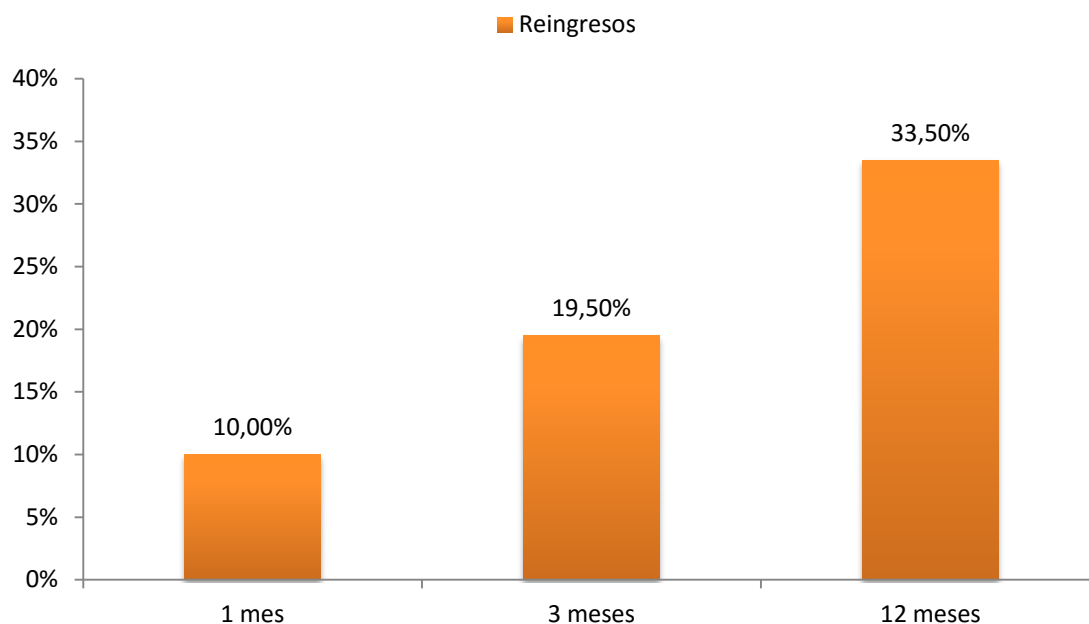
**Figura 20. Mortalidad intrahospitalaria acumulada durante 12 meses de seguimiento tras el primer ingreso por insuficiencia cardiaca.  $p < 0,001$ .**



**Figura 21. Mortalidad intrahospitalaria acumulada durante 12 meses de seguimiento en hombres y en mujeres tras el primer ingreso por insuficiencia cardiaca.  $p \leq 0,001$  para todos los momentos analizados.**

## Reingresos y estancias

En la **Figura 22** se representa la probabilidad acumulada de reingreso, que alcanza el 33,5% tras un año de seguimiento después del primer ingreso por IC.



**Figura 22. Reingresos acumulados al mes, 3 meses y al año tras el alta por insuficiencia cardiaca.**

El hecho de que un tercio de los pacientes reingresaran durante el primer año de seguimiento, con una media de reingresos de  $1,9 \pm 1,4$  por paciente y año, ocasionó 614.855 estancias adicionales (**Tabla 29**). Los pacientes con un primer ingreso por IC en cardiología fueron los que más frecuentemente reingresaron (35,7%). La mediana de estancias totales (contando el primer ingreso) en cardiología fue 12, también significativamente más alta que en el resto de especialidades.

Los pacientes con diagnóstico de IC sistólica presentaron una probabilidad de reingreso (35,6%) significativamente mayor al del resto de categorías de la IC (**Tabla 30**). En cambio, la IC diastólica presentó una mayor mediana de estancias totales (12, primer ingreso y seguimiento), significativamente superior a la de la IC sistólica.

## Mortalidad y reingresos en las distintas categorías de insuficiencia cardiaca

En la **Tabla 31** se presenta, según las diferentes categorías de IC establecidas, la tasa de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y acumulada al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento, así como la probabilidad acumulada de reingreso durante el seguimiento de 12 meses. Cabe destacar que la IC diastólica (categoría 4) presentó significativamente menor mortalidad intrahospitalaria en comparación con cualquiera de las otras categorías de IC, y en todos los periodos de tiempo considerados. Por otro lado, la IC sistólica mostró una mayor probabilidad de reingreso respecto a la IC diastólica durante todo el año de seguimiento.

**Tabla 29. Reingresos y estancias por especialidades.** DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartil. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

	Cardiología (n=15.711)	Medicina Interna (n=49.924)	Geriatría (n=2.765)	UCE+URG (3.262)	Otros (n=5.990)	Total (n=77.652)
<b>Reingresos</b>						
- Pacientes con al menos 1 reingreso, n(%)	5.611 (35,7)	14.846 (29,7)	762 (27,6)	1.017 (31,2)	1.425 (23,8)	23.661 (30,5)
- Total reingresos	11.233	27.360	1.308	1.887	2.503	44.291
- Ingresos, Media±DS	2,0±1,6	1,8±1,4	1,7±1,2	1,9±1,4	1,8±1,3	1,9±1,4
- Ingresos, Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
<b>Estancias</b>						
- Primer ingreso						
Nº total	139.648	443.005	27.349	12.197	66.751	688.950
Media±DS	8,9±7,3	8,87±7,0	10,0±9,1	3,7±2,4	11,1±11,4	8,9±9,5
Mediana (RIC)	7 (5-11)	7 (5-11)	8 (5-12)	3 (2-5)	8 (5-13)	7 (4-11)
- Reingresos en 12 meses						
Nº total	158.915	380.671	20.073	15.816	39.380	614.855
Media±DS	28,3±23,2	25,6±19,9	26,3±19,7	15,6±12,5	27,6±24,3	26,0±20,9
Mediana (RIC)	21 (14-35)	20 (13-32)	21 (14-33)	12 (7-19,5)	21 (13,5-33)	20 (13-32)
- Total (1er + reingresos)						
Nº total	314.190	862.853	49.360	28.863	109.700	1.364.966
Media±DS	20,0±22,5	17,3±18,7	17,9±19,6	8,9±10,6	18,3±22,4	17,6±19,7
Mediana (RIC)	12 (6-26)	11 (6-22)	11 (6-23)	5 (3-11)	11 (6-22)	11 (6-22)

**Tabla 30. Reingresos y estancias por categorías de insuficiencia cardiaca.** DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartil.

	1 (n=11.581)	2 (n=59.531)	3 (n=4.241)	4 (1.752)	5 (n=547)	Total (n=77.652)
<b>Reingresos</b>						
- Pacientes con al menos 1 reingreso, n(%)	3.667 (31,7)	17.764 (29,8)	1.508 (35,6)	551 (31,4)	171 (31,3)	23.661 (30,5)
- Total reingresos	7.075	32.767	3.063	1.053	333	44.291
- Ingresos, Media $\pm$ DS	1,9 $\pm$ 1,5	1,8 $\pm$ 1,4	2,0 $\pm$ 1,8	1,9 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,4
- Ingresos, Mediana (RIC)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)
<b>Estancias</b>						
<b>-Primer ingreso</b>						
Nº total	105.386	520.989	41.056	16.197	5.322	688.950
Media $\pm$ DS	9,1 $\pm$ 7,6	8,8 $\pm$ 7,5	9,7 $\pm$ 8,3	9,2 $\pm$ 7,2	9,7 $\pm$ 7,7	8,9 $\pm$ 9,5
Mediana (RIC)	7 (5-11)	7 (4-11)	7 (5-12)	7 (5-12)	8 (5-12)	7 (4-11)
<b>-Reingresos en 12 meses</b>						
Nº total	99.169	454.377	41.951	14.596	4.762	614.855
Media $\pm$ DS	27,0 $\pm$ 21,8	25,6 $\pm$ 20,6	27,8 $\pm$ 21,8	26,5 $\pm$ 19,0	27,8 $\pm$ 20,8	26,0 $\pm$ 20,9
Mediana (RIC)	21 (14-33)	20 (13-32)	22 (13-35)	21 (13-34)	21 (13-36)	20 (13-32)
<b>-Total (1er+reingresos)</b>						
Nº total	214.236	1.020.702	87.007	32.504	10.517	1.364.966
Media $\pm$ DS	18,5 $\pm$ 20,6	17,1 $\pm$ 19,3	20,5 $\pm$ 19,3	18,6 $\pm$ 19,2	19,2 $\pm$ 20,4	17,6 $\pm$ 19,7
Mediana (RIC)	11 (6-24)	10 (6-22)	10 (6-22)	12 (6-24)	11 (7-24)	11 (6-22)

**Tabla 31. Mortalidad intrahospitalaria acumulada y probabilidad acumulada de reingreso según las distintas categorías de insuficiencia cardiaca.** MI: mortalidad intrahospitalaria.

	Categorías (%)					
	1	2	3	4	5	p
MI	7,9	9,8	6,1	4,5	10,1	<0,001
MI al mes	9,1	11,1	7,2	5,3	11,7	<0,001
MI a los 3 meses	10,4	12,3	9,1	6,8	12,4	<0,001
MI al año	13,1	15,1	12,2	10,0	15,5	<0,001
Reingreso al mes	10,0	9,9	11,8	9,1	11,6	0,002
Reingreso a los 3 meses	19,7	19,3	22,1	18,6	20,7	<0,001
Reingreso al año	34,4	33,1	37,9	32,9	34,8	<0,001

## Mortalidad y reingresos en las distintas especialidades

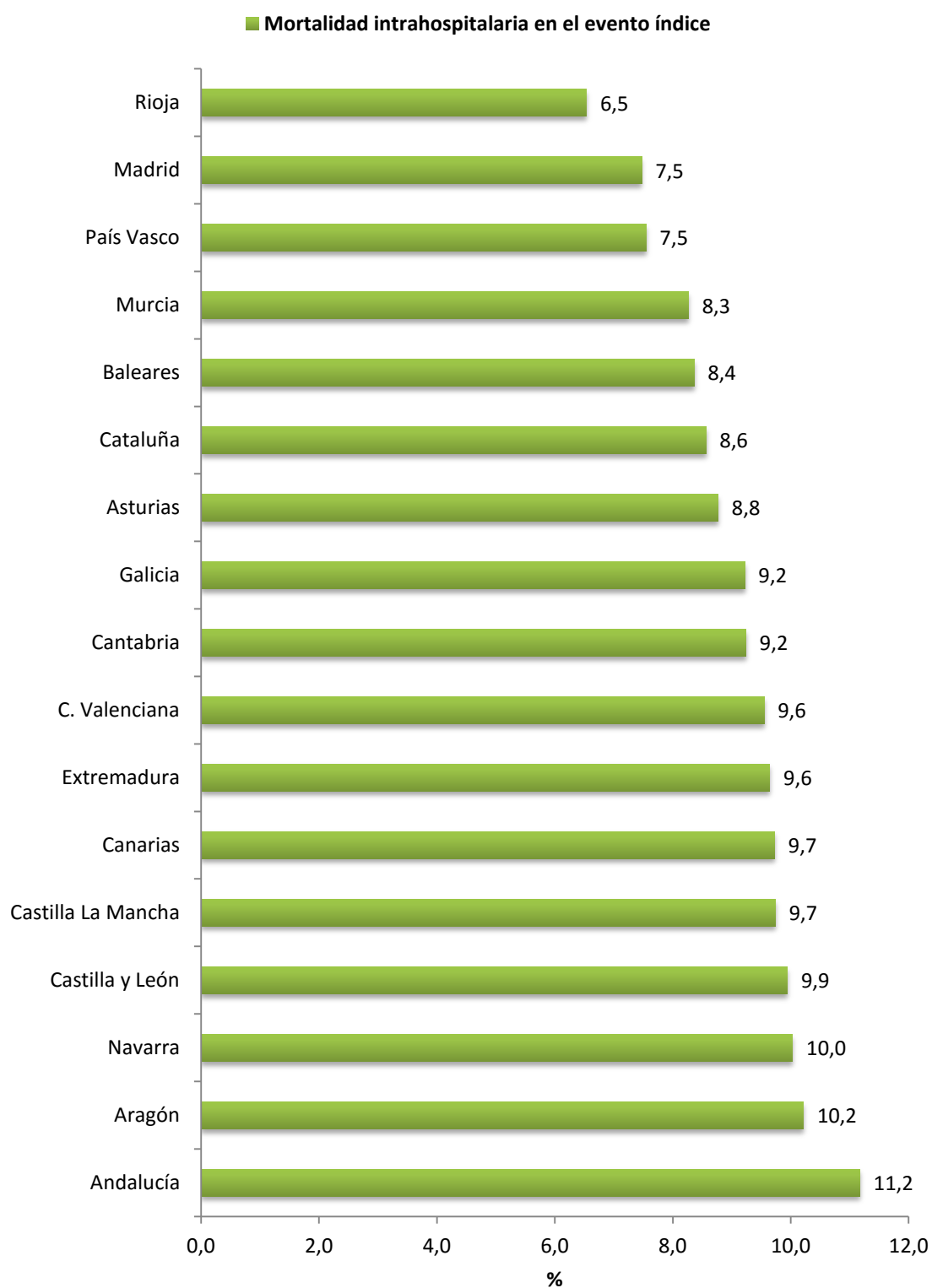
La **Tabla 32** muestra la tasa de mortalidad intrahospitalaria acumulada en el evento índice y al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento, así como la probabilidad acumulada de reingreso durante el seguimiento de 12 meses, según las distintas especialidades donde se produce el ingreso. Cardiología presentó una mortalidad intrahospitalaria significativamente inferior a medicina interna, geriatría, UCE + URG y otros servicios, tanto en el evento índice como al mes, a los 3 meses y al año (excepto respecto a UCE+URG al año, con el que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo, la tasa de reingresos de cardiología fue significativamente superior a medicina interna, geriatría y otros servicios al mes, a los 3 meses y al año (al año, la diferencia también alcanza la significación respecto a UCE+URG).

**Tabla 32. Mortalidad intrahospitalaria acumulada y probabilidad acumulada de reingreso según las distintas especialidades.** MI: mortalidad intrahospitalaria. UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

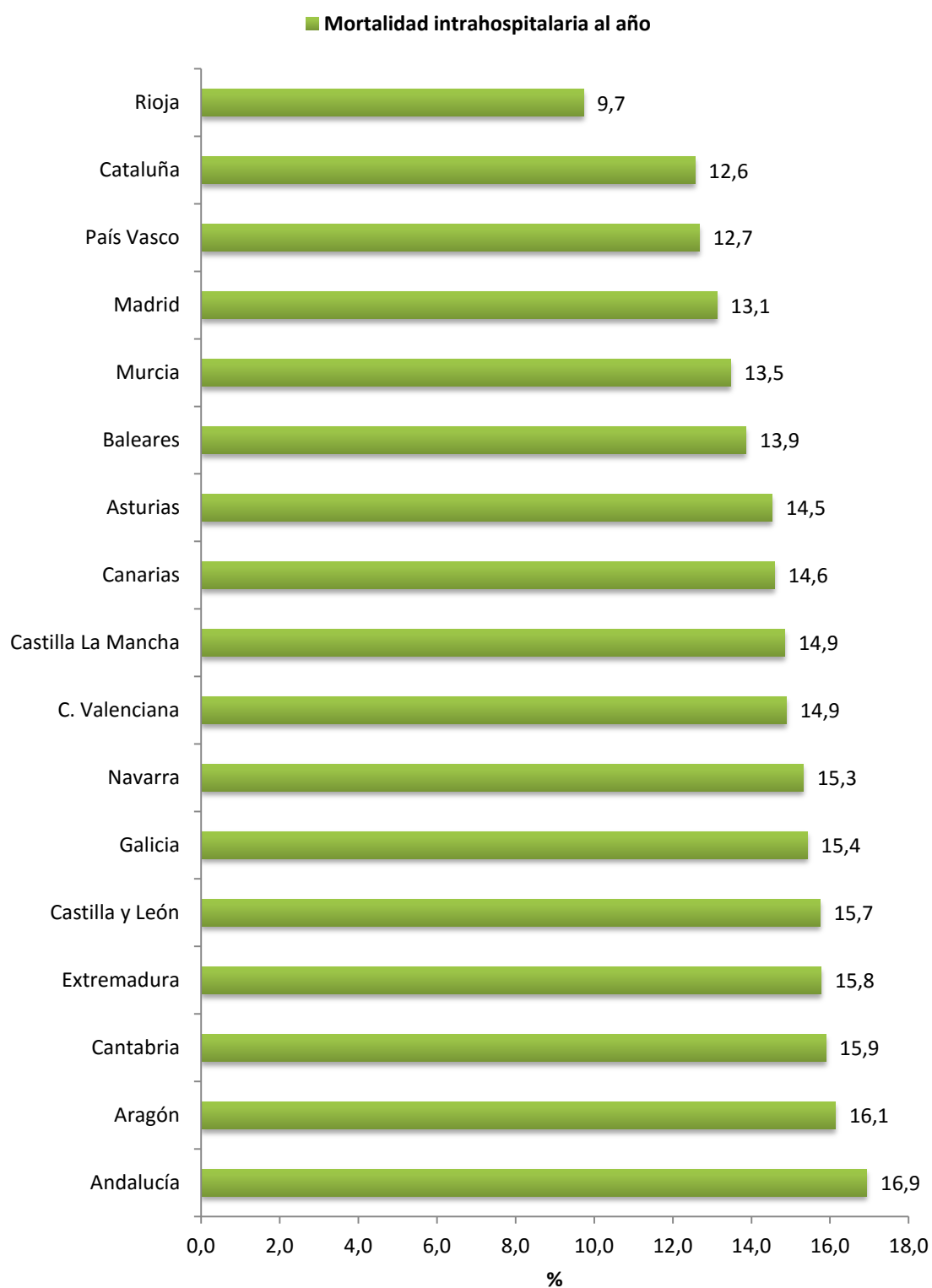
	Especialidades (%)					p
	Cardiología	Medicina interna	Geriatría	UCE+URG	Otros	
MI	4,1	10,2	12,6	5,5	14,2	<0,001
MI al mes	5,3	11,6	14,4	6,3	15,1	<0,001
MI a los 3 meses	6,4	12,9	16,2	7,4	16,2	<0,001
MI al año	9,1	15,8	19,8	9,8	18,0	<0,001
Reingreso al mes	11,2	9,8	8,8	11,5	7,9	<0,001
Reingreso a los 3 meses	20,9	17,2	15,8	19,8	13,5	<0,001
Reingreso al año	35,7	29,7	27,6	31,2	23,8	<0,001

## Mortalidad y reingresos en las distintas CC.AA.

Las **Figuras 23 y 24** reflejan la tasa de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y al año de seguimiento en las diferentes CC.AA. Cabe destacar que ambas tasas casi se duplican entre diferentes CC.AA. en cada uno de estos dos momentos de análisis considerados (Rioja frente a Andalucía).

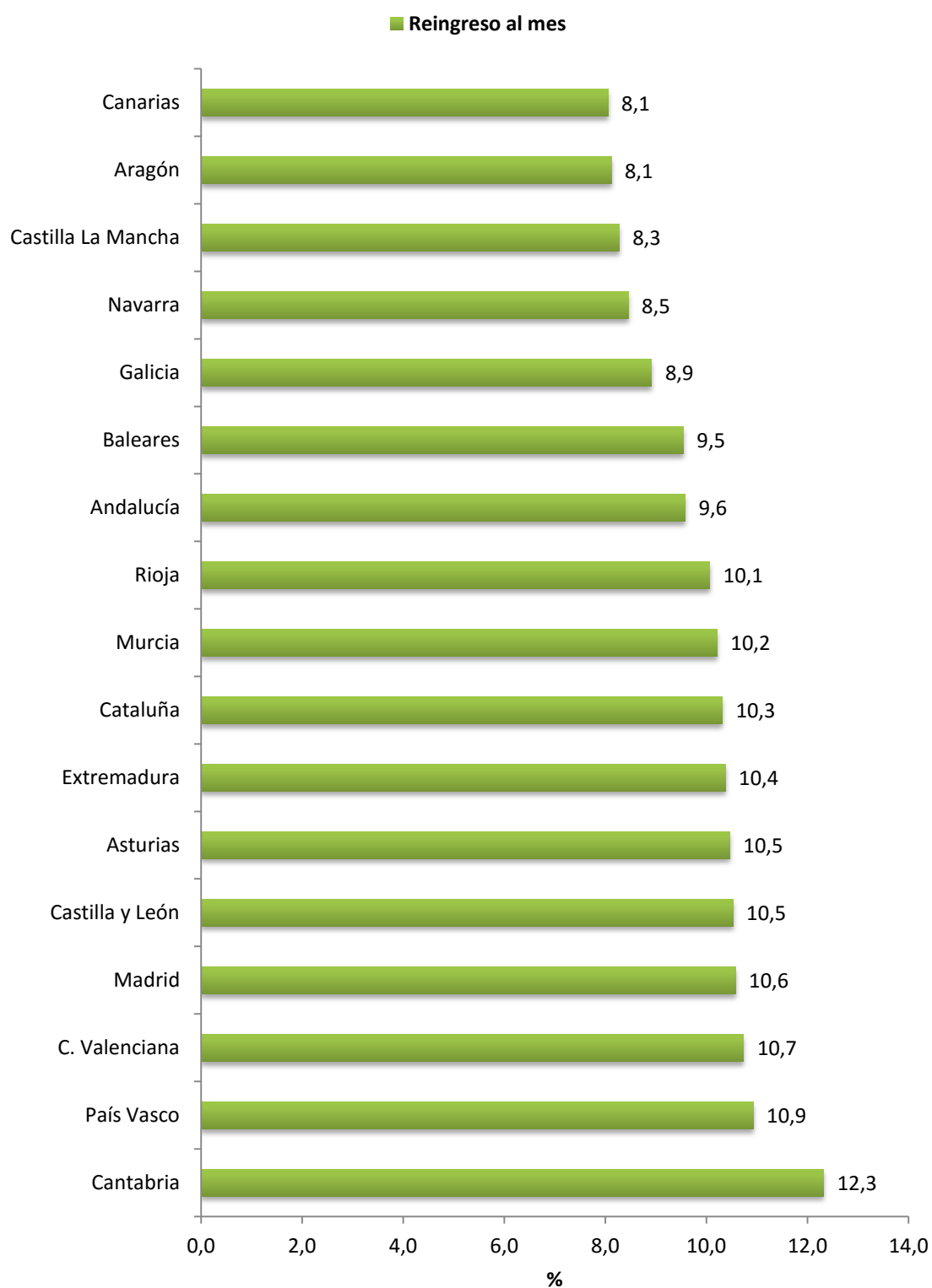


**Figura 23. Mortalidad intrahospitalaria en el evento índice según las distintas Comunidades Autónomas.**

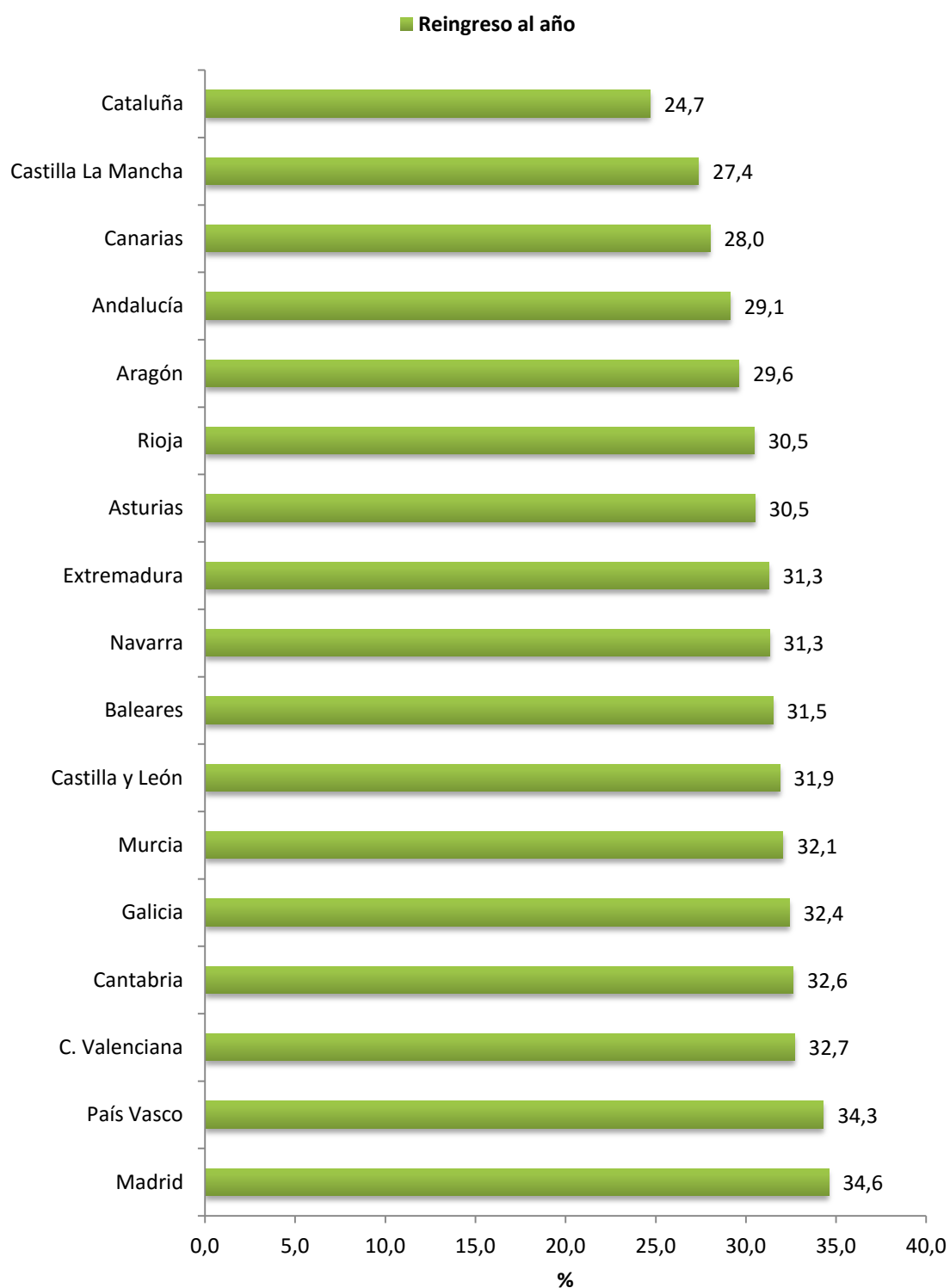


**Figura 24. Mortalidad intrahospitalaria al año según las distintas Comunidades Autónomas.**





**Figura 25. Reingreso al mes tras el evento índice según las distintas Comunidades Autónomas.**



**Figura 26. Reingreso al año tras el evento índice según las distintas Comunidades Autónomas.**

En las **Figuras 25 y 26** se reflejan las tasas de reingreso al mes y al año en las diferentes CC.AA., con una variación relativa del riesgo de reingreso del 34,15% y del 42,6%, respectivamente, entre distintas CC.AA.

### **Mortalidad y reingresos según la tipología de hospital**

La **Tabla 33** muestra la tasa de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y acumulada al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento, así como la probabilidad acumulada de reingreso durante el seguimiento de 12 meses, según las distintas tipologías de hospital donde se produce el ingreso. La tipología 1 tiene una mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento significativamente superior a las tipologías 2-4. Respecto a los reingresos a los 3 meses y al año, las tipologías 2-4 muestran unas tasas homogéneas entre sí y significativamente superiores a la tipología 1.

**Tabla 33. Mortalidad intrahospitalaria acumulada y probabilidad acumulada de reingreso según las distintas tipologías de hospital.** MI: mortalidad intrahospitalaria.

	Tipología de hospital (%)					p
	1	2	3	4	5	
MI	10,4	9,1	8,8	8,5	9,4	<0,001
MI al mes	11,8	10,4	10,0	9,7	11,6	<0,001
MI a los 3 meses	13,3	11,7	11,3	10,9	12,6	<0,001
MI al año	16,0	14,4	14,2	13,6	14,8	<0,001
Reingreso al mes	9,8	10,8	10,1	9,9	11,4	<0,053
Reingreso a los 3 meses	16,5	18,2	18,1	18,2	18,2	<0,001
Reingreso al año	28,0	31,3	31,2	31,5	33,3	<0,001

### **Reingresos por insuficiencia cardiaca**

En la **Tabla 34** se muestra la proporción de reingresos debidos a IC respecto al total de reingresos durante un año de seguimiento tras una primera hospitalización por IC, desglosados por los distintos códigos CIE-9-MC considerados en los criterios de

inclusión del estudio. Como se puede observar, más de un tercio de los reingresos están ocasionados por IC crónica reagudizada.

**Tabla 34. Reingresos por insuficiencia cardiaca al año de seguimiento.**

Código CIE-9-MC	%
<i>Cardiopatía hipertensiva</i>	
- 402.01 Maligna; con insuficiencia cardiaca.	0,0
- 402.11 Benigna; con insuficiencia cardiaca.	0,0
- 402.91 No especificada; con insuficiencia cardiaca.	<b>3,3</b>
<i>Enfermedad cardiaca y renal crónica hipertensiva</i>	
- 404.01 Maligna; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.	0,0
- 404.03 Maligna; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.	0,0
- 404.11 Benigna; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.	0,0
- 404.13 Benigna; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.	0,0
- 404.91 No especificada; con insuficiencia cardiaca y con enfermedad crónica del riñón estadio I a estadio IV, o sin especificar.	<b>2,5</b>
- 404.93 No especificada; con insuficiencia cardiaca y enfermedad crónica del riñón estadio V o estadio final de enfermedad renal.	<b>0,1</b>
<i>Insuficiencia Cardiaca</i>	
- 428.0 Insuficiencia cardiaca congestiva, no especificada.	<b>23,6</b>
- 428.1 Insuficiencia cardiaca izquierda.	<b>4,2</b>
- 428.2 Insuficiencia cardiaca sistólica.	<b>0,5</b>
- 428.3 Insuficiencia cardiaca diastólica.	<b>0,7</b>
- 428.4 Insuficiencia cardiaca combinada sistólica y diastólica.	<b>0,2</b>
- 428.9 Fallo cardiaco no especificado.	<b>2,1</b>
<b>Total</b>	<b>37,2</b>

### Mortalidad intrahospitalaria: modelo logístico multivariante

Se ajustó un modelo de regresión logística para predecir la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice. En el modelo se incluyeron todas las variables con significación estadística en el análisis univariante: sexo, insuficiencia cardiaca previa, infarto agudo de miocardio, aterosclerosis crónica, cardiopatía isquémica crónica, insuficiencia cardio-respiratoria y shock, enfermedad cardiaca valvular y reumática, hipertensión, ictus, insuficiencia renal, bronconeumopatía crónica, neumonía, diabetes mellitus y sus complicaciones, malnutrición proteico-calórica, demencia y senilidad, hemiplejía, paraplejía, parálisis e incapacidad funcional, enfermedad vascular periférica, cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves, y traumatismo en el último año. Las variables independientes finalmente asociadas a la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice se presentan en la **Tabla 35**.

**Tabla 35. Modelo de análisis multivariante de la mortalidad intrahospitalaria en el ingreso índice.** DM: diabetes mellitus. EE: error estándar. OR (IC 95%): odds ratio intervalo de confianza al 95%. IAM: infarto agudo de miocardio.

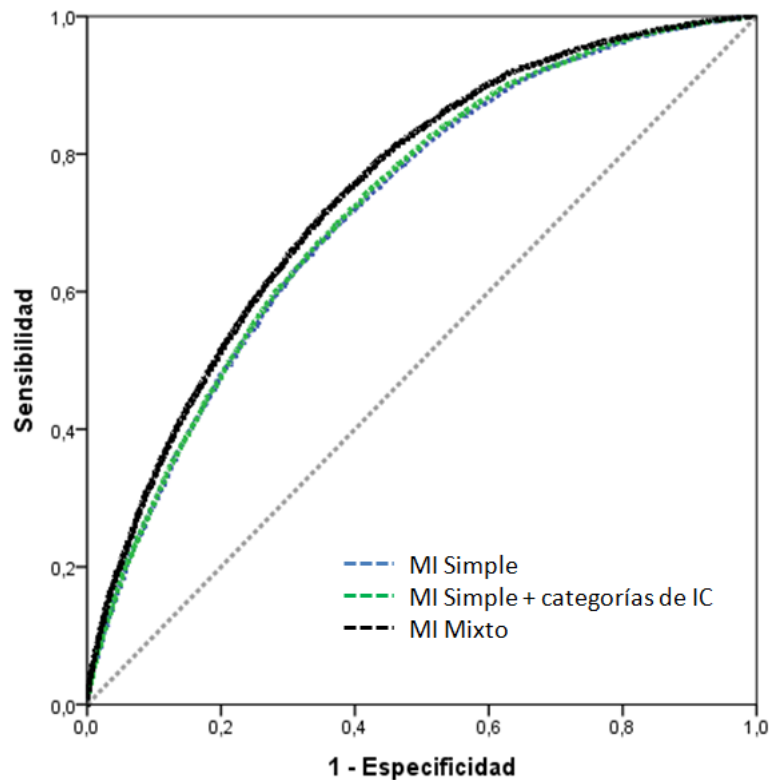
	Odds Ratio	EE	z	p	OR (IC 95%)	
Edad	1,05	0,00	29,59	0,000	1,05	1,06
IAM	2,34	0,36	5,62	0,000	1,74	3,16
Otras formas agudas/subagudas de cardiopatía isquémica	1,75	0,16	6,17	0,000	1,46	2,09
Insuficiencia cardio-respiratoria y shock	2,44	0,07	32,09	0,000	2,31	2,58
Ictus	5,87	0,72	14,46	0,000	4,62	7,46
Insuficiencia renal	2,08	0,05	27,86	0,000	1,98	2,19
Neumonía	1,38	0,04	10,92	0,000	1,30	1,46
Malnutrición proteico-calórica	1,52	0,14	4,58	0,000	1,27	1,82
Demencia y senilidad	1,28	0,04	8,3	0,000	1,21	1,36
DM y las complicaciones de la DM	1,32	0,09	4,2	0,000	1,16	1,50
Cáncer metastático, leucemia aguda y otros cánceres graves	3,34	0,21	19,09	0,000	2,95	3,78
Traumatismo en el último año	1,24	0,09	2,82	0,005	1,07	1,44

**Correlación intraclase: 0,05. Odds Ratio mediano: 1,49.**

El ictus, el cáncer metastático-leucemia aguda-otros cánceres graves, la insuficiencia cardio-respiratoria y shock, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia

renal fueron las variables con mayor Odds Ratio en el modelo (5,87, 3,34, 2,44, 2,34 y 2,08, respectivamente). El Odds Ratio mediano de 1,49 nos indica que el 49% de la varianza está explicada por la variabilidad intercentro.

La **Figura 27** presenta la curva COR ("ROC") de la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, con un buen ajuste (área 0,74) para el modelo mixto (que considera la variabilidad producida por el hospital donde se realiza la asistencia).



Mortalidad intrahospitalaria evento índice	Área	IC95%
Simple	0,72	(0,72-0,73)
Simple + categorías de IC	0,72	(0,72-0,73)
Mixto	0,74	(0,74-0,75)

**Figura 27. Curva COR mortalidad intrahospitalaria en el evento índice.** IC: insuficiencia cardiaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. MI: mortalidad intrahospitalaria.

El resto de los modelos predictivos para la mortalidad intrahospitalaria al mes, a los 3 meses y al año fueron semejantes al anterior, aunque con menor capacidad predictiva que el modelo presentado para la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice.

### **Reingresos: modelo logístico multivariante**

Se ajustó un modelo de regresión logística para predecir los reingresos al año del evento índice. En el modelo se incluyeron todas las variables con significación estadística en el análisis univariante: sexo, historia previa de bypass, insuficiencia cardíaca previa, síndrome coronario agudo, aterosclerosis coronaria o angina, enfermedad cardíaca valvular y reumática, arritmias específicas, enfermedad vascular o circulatoria, cáncer metastásico y leucemia aguda, cáncer, diabetes mellitus o sus complicaciones, malnutrición proteico-calórica, alteraciones de líquidos, electrolitos, ácido-base, otras alteraciones gastrointestinales, alteraciones graves hematológicas, deficiencia de hierro y otras anemias o enfermedades de la sangre, demencia y otras alteraciones específicas cerebrales, drogas/alcohol abuso/dependencia/psicosis, enfermedades psiquiátricas mayores, depresión, otras enfermedades psiquiátricas, ictus, EPOC, neumonía, enfermedad renal terminal o diálisis, insuficiencia renal, nefritis, úlceras por decúbito o úlceras cutáneas crónicas.

Las variables independientes finalmente asociadas a la probabilidad de reingreso durante un año desde el evento índice se presentan en la **Tabla 36**. Las variables independientes más asociadas al reingreso al año del evento índice fueron la enfermedad cardíaca valvular y reumática (OR 1,44), la aterosclerosis coronaria o angina (OR 1,41), y la diabetes mellitus o sus complicaciones asociadas (OR 1,3). El Odds Ratio mediano de 1,27 nos indica que el 27% de la varianza está explicada por la variabilidad intercentro.

El área bajo la curva de la curva COR para los diferentes modelos de ajuste se presenta en la **Tabla 37**.

**Tabla 36. Modelo de análisis multivariante de reingreso al año del evento índice.** DM: diabetes mellitus. EE: error estándar. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. OR (IC 95%): odds ratio intervalo de confianza al 95%.

	Odds Ratio	EE	z	p	OR (IC 95%)	
Historia previa de bypass	1,24	0,06	4,55	0,000	1,13	1,36
Insuficiencia cardiaca congestiva	1,24	0,02	13,28	0,000	1,20	1,28
Aterosclerosis coronaria o angina	1,41	0,03	18,19	0,000	1,36	1,47
Enfermedad cardiaca valvular y reumática	1,44	0,03	20,59	0,000	1,39	1,49
Arritmias específicas	1,2	0,02	10,93	0,000	1,16	1,24
DM o complicaciones de la DM	1,3	0,02	15,59	0,000	1,25	1,34
Alteraciones hematológicas severas	1,09	0,06	1,75	0,081	0,99	1,21
Deficiencia de hierro y otras anemias y enfermedades de la sangre	1,07	0,02	3,45	0,001	1,03	1,11
EPOC	1,09	0,02	4,12	0,000	1,05	1,13
Asma	1,11	0,05	2,49	0,013	1,02	1,21
Insuficiencia renal	1,22	0,02	11,39	0,000	1,18	1,26
Nefritis	1,14	0,05	2,73	0,006	1,04	1,25

**Correlación intraclase: 0,02. Odds Ratio mediano: 1,27.**

**Tabla 37. Área bajo la curva del reingreso a 1 año del evento índice.** IC: insuficiencia cardiaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Reingreso a 1 año	Área	IC 95%
Simple	0,59	(0,59-0,59)
Simple + categorías de IC	0,59	(0,59-0,60)
Mixto	0,59	(0,61-0,62)



El resto de los modelos predictivos para el reingreso al mes y a los 3 meses fueron semejantes al anterior, aunque con menor capacidad predictiva que el modelo presentado para el reingreso a 1 año.

### **Categorías de insuficiencia cardiaca: modelo logístico multivariante**

En la **Tabla 38** se presentan los Odds Ratio y sus intervalos de confianza al 95% para las distintas categorías de la IC y los diferentes eventos, tomando la categoría 4 (IC diastólica) como referencia. Se observa como la categoría 5 (IC combinada sistólica y diastólica) es la que presenta de forma significativa mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria respecto a la IC diastólica. En cambio, ninguna categoría muestra diferencias significativas en la probabilidad de reingreso respecto a la IC diastólica, excepto la IC sistólica en el reingreso al mes.

**Tabla 38. Odds Ratio e intervalo de confianza del 95% en los modelos logísticos multivariantes de las categorías de insuficiencia cardiaca para cada de los eventos considerados.** \*: Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica. Odds Ratios (intervalo de confianza 95%).

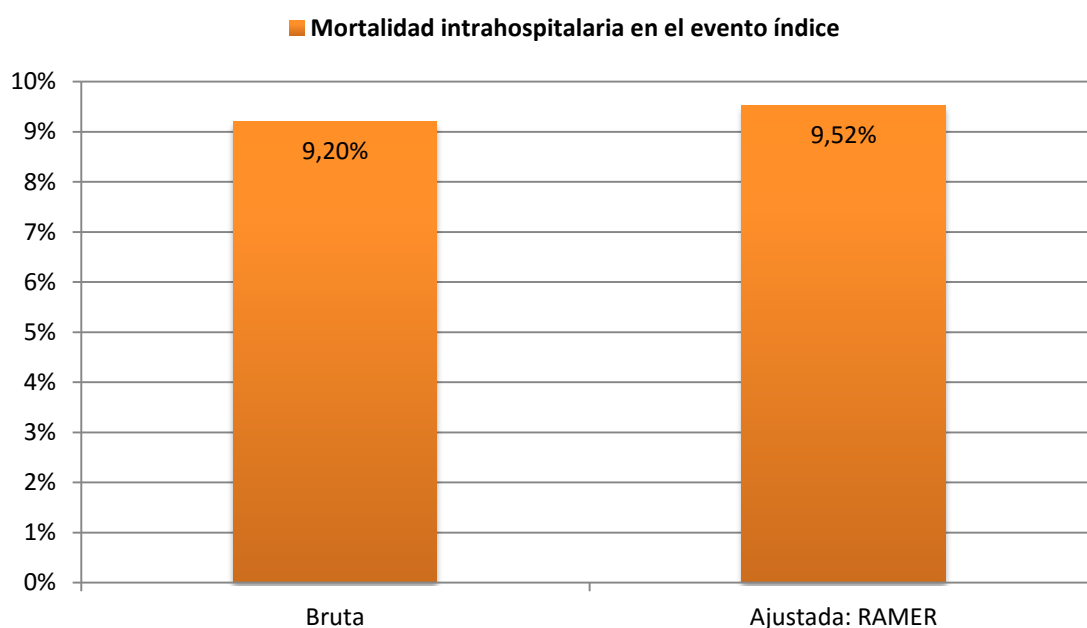
	Categorías*				
	1	2	3	4	5
Mortalidad intrahospitalaria	1,59 (1,25-2,02)	2,16 (1,72-2,73)	1,79 (1,37-2,33)	Referencia	2,78 (1,92-4,03)
Mortalidad al mes	1,57 (1,26-1,96)	2,10 (1,70-2,61)	1,80 (1,41-2,29)	Referencia	2,77 (1,96-3,91)
Mortalidad a los 3 meses	1,38 (1,14-1,69)	1,81 (1,50-2,19)	1,74 (1,40-2,17)	Referencia	2,23 (1,61-3,09)
Mortalidad al año	1,20 (1,02-1,42)	1,52 (1,29-1,78)	1,52 (1,27-1,84)	Referencia	1,84 (1,38-2,46)
Reingreso al mes	1,05 (0,87-1,25)	1,15 (0,97-1,36)	1,22 (1,00-1,48)	Referencia	1,22 (0,88-1,69)
Reingreso a los 3 meses	0,98 (0,86-1,12)	1,04 (0,91-1,18)	1,10 (0,95-1,28)	Referencia	0,99 (0,77-1,28)
Reingreso al año	0,95 (0,85-1,06)	1,01 (0,91-1,13)	1,09 (0,97-1,23)	Referencia	0,93 (0,75-1,15)

## RAMER y RARER

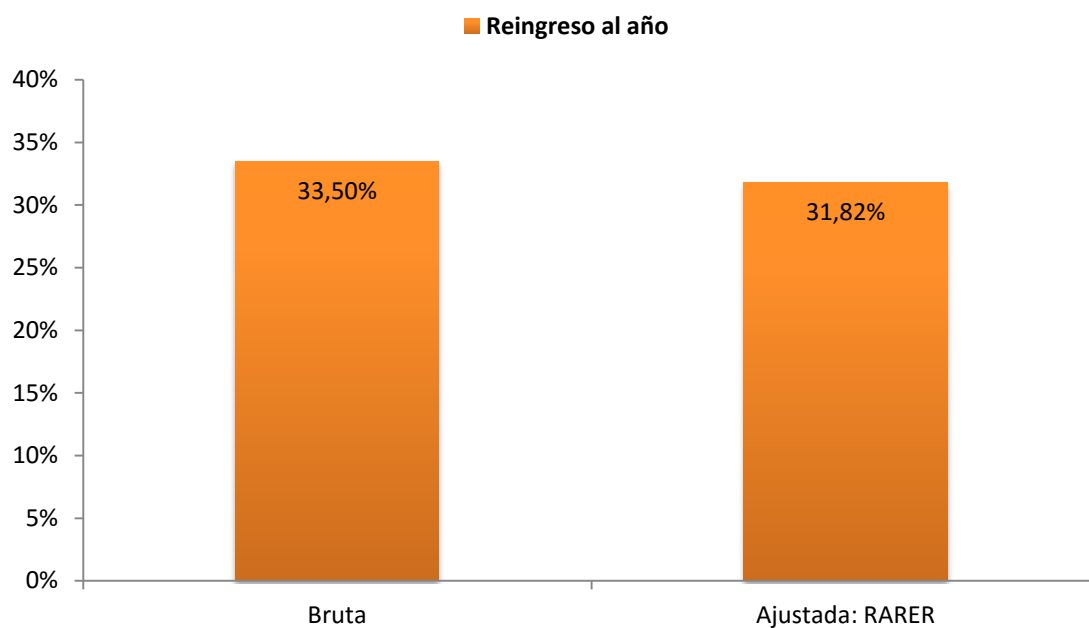
Presentamos los resultados del análisis multinivel para RAMER al alta hospitalaria y RARER al año de seguimiento, y estratificado según las categorías de IC, las distintas especialidades, las CC.AA, y la tipología de hospital.

En la **Figura 28** se presenta el RAMER al alta hospitalaria del evento índice, que es ligeramente superior a la tasa bruta. La **Figura 29** nos muestra el RARER al año de seguimiento del evento índice, que es inferior a la tasa bruta de reingreso.

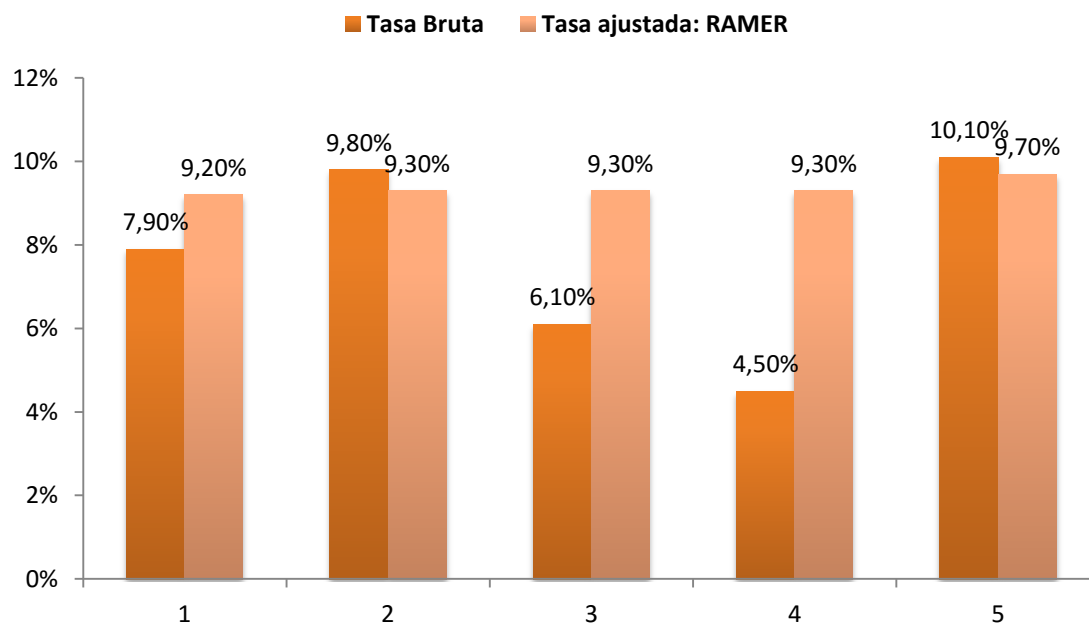
El análisis de RAMER en las distintas categorías de IC se muestra en la **Figura 30**. Se observa una homogeneización de las tasas ajustadas de mortalidad (RAMER) en el ingreso índice entre las distintas categorías de IC. Las categorías 3 (IC sistólica) y 4 (IC diastólica) son las únicas en las que RAMER es mayor que la tasa bruta, lo que puede ser atribuido a una menor presencia de factores de riesgo (incluyendo la edad) en estas dos categorías, así como posiblemente a diferencias en el manejo clínico entre los distintos hospitales considerados en el estudio.



**Figura 28. RAMER al alta hospitalaria del evento índice.**

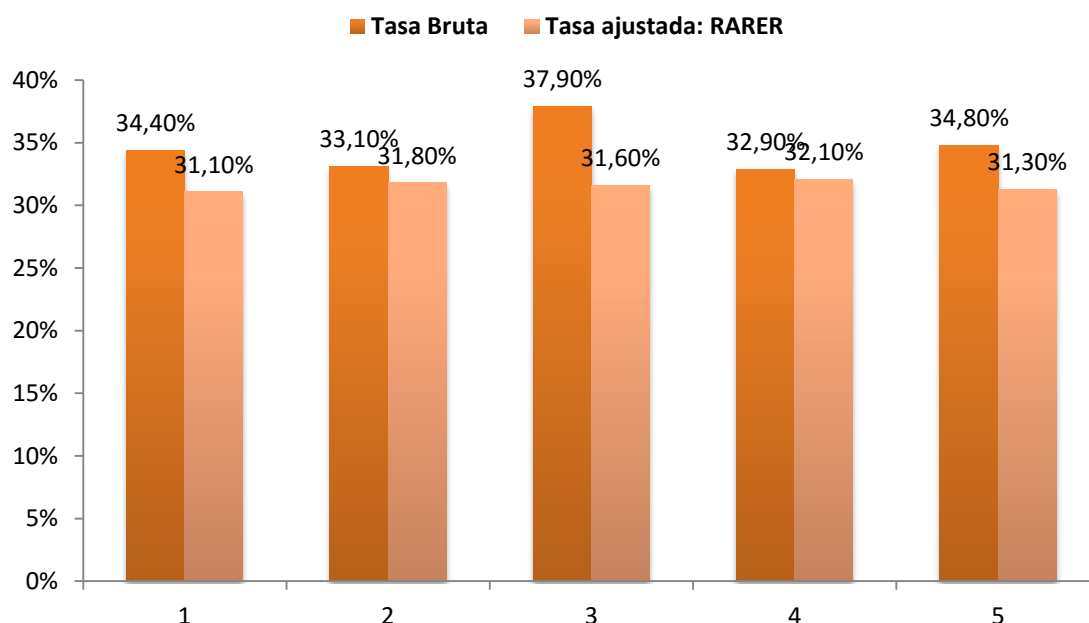


**Figura 29. RARER al año de seguimiento del evento índice.**



**Figura 30. RAMER en el evento índice según las categorías de insuficiencia cardiaca.**  
Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica.

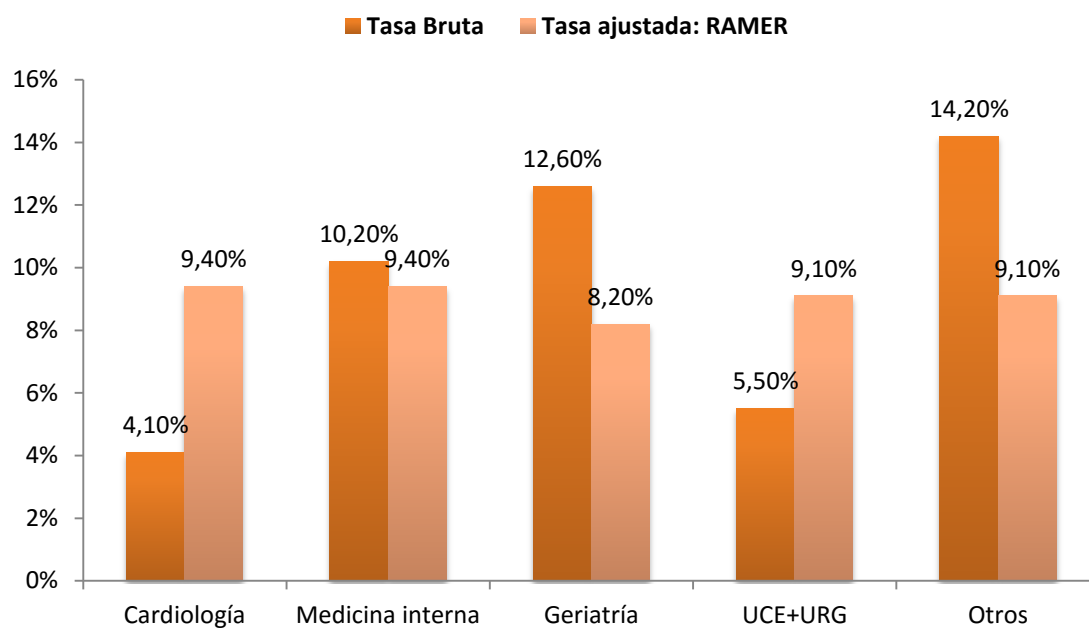
La **Figura 31** muestra el análisis de RARER según las diferentes categorías de IC consideradas. De nuevo, el RARER homogeniza la probabilidad de reingreso ajustada. En todos los casos el RARER está por debajo de la tasa bruta.



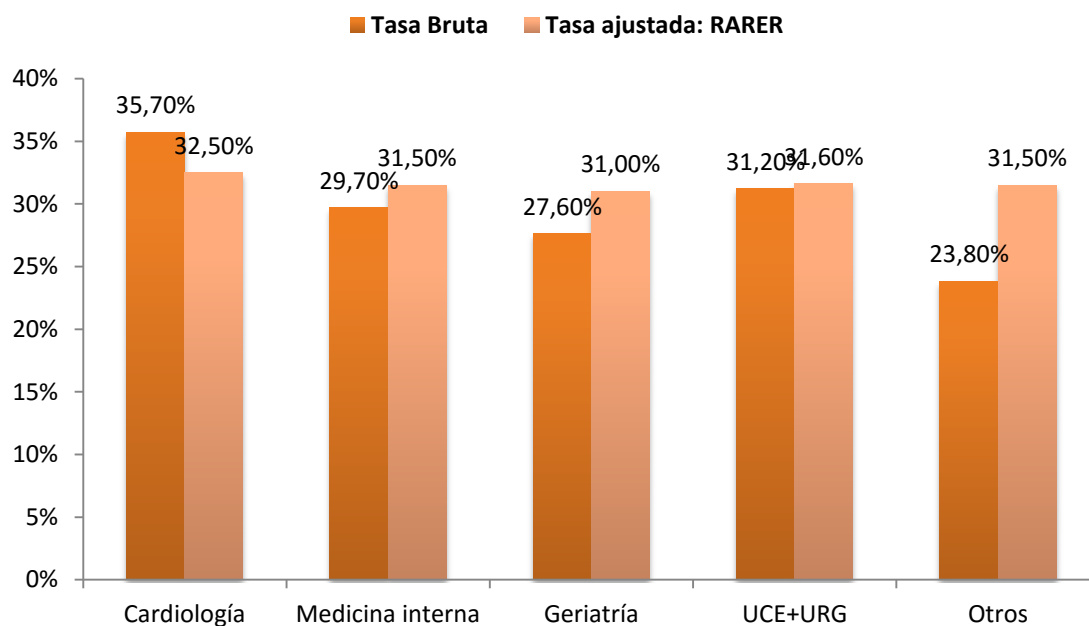
**Figura 31. RARER al año de seguimiento del evento índice según las categorías de insuficiencia cardíaca.** Categorías: 1: Enfermedad hipertensiva; 2: IC no especificada; 3: IC sistólica; 4: IC diastólica; 5: IC combinada sistólica y diastólica.

El análisis del RAMER por especialidades se muestra en la **Figura 32**. Observamos cómo se iguala el RAMER de cardiología y medicina interna, aunque en cardiología RAMER es mucho mayor que la tasa bruta, siendo esta relación RAMER / tasa bruta inversa en medicina interna, lo que puede ser atribuido a una mayor presencia de factores de riesgo (incluyendo la edad) en los pacientes atendidos por los servicios de medicina interna.

En la **Figura 33** se observa el análisis de RARER en las distintas especialidades consideradas. De nuevo, RARER por especialidades muestra una gran homogeneidad. En este caso, la relación de RARER con la tasa bruta es inversa a la presentada en mortalidad, siendo RARER menor que la tasa bruta en el caso de cardiología y mayor que esta en medicina interna.

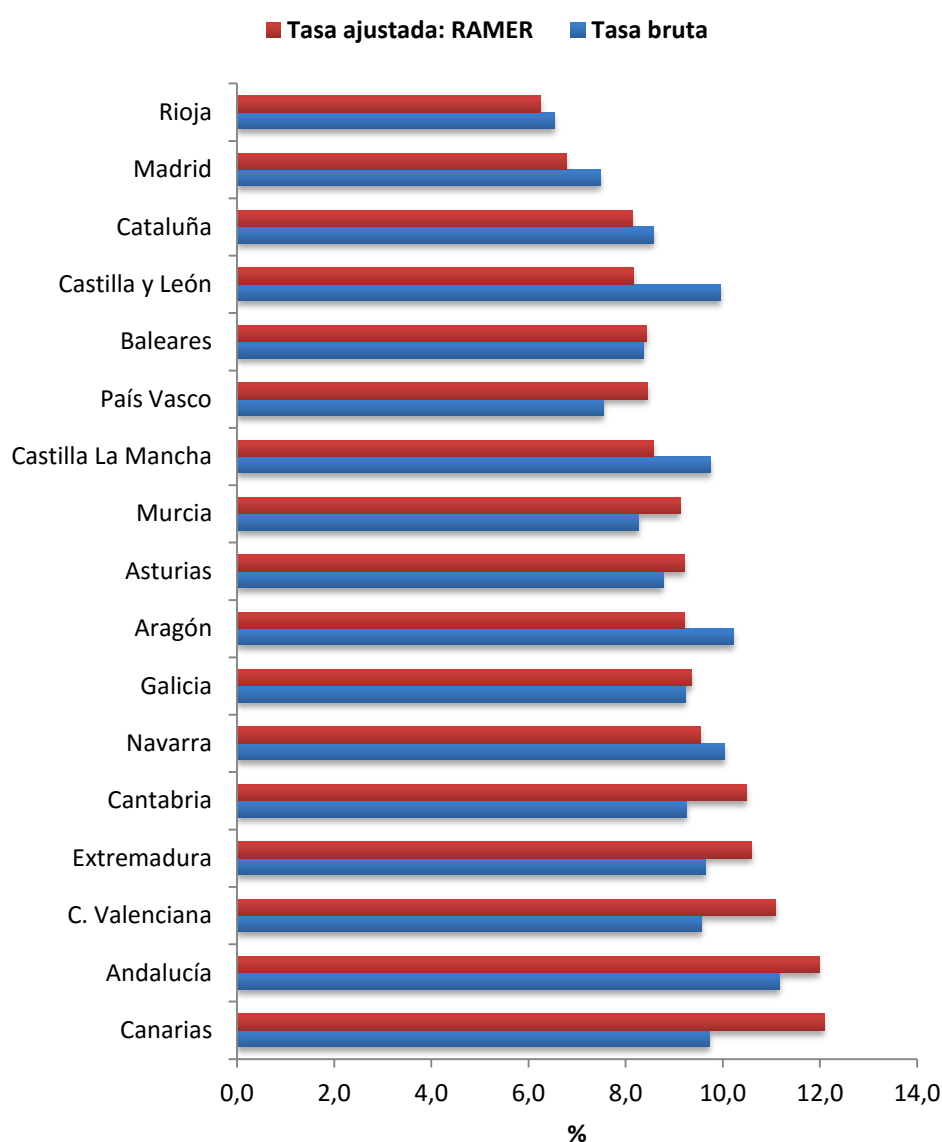


**Figura 32. RAMER en el evento índice según las diferentes especialidades.** UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.



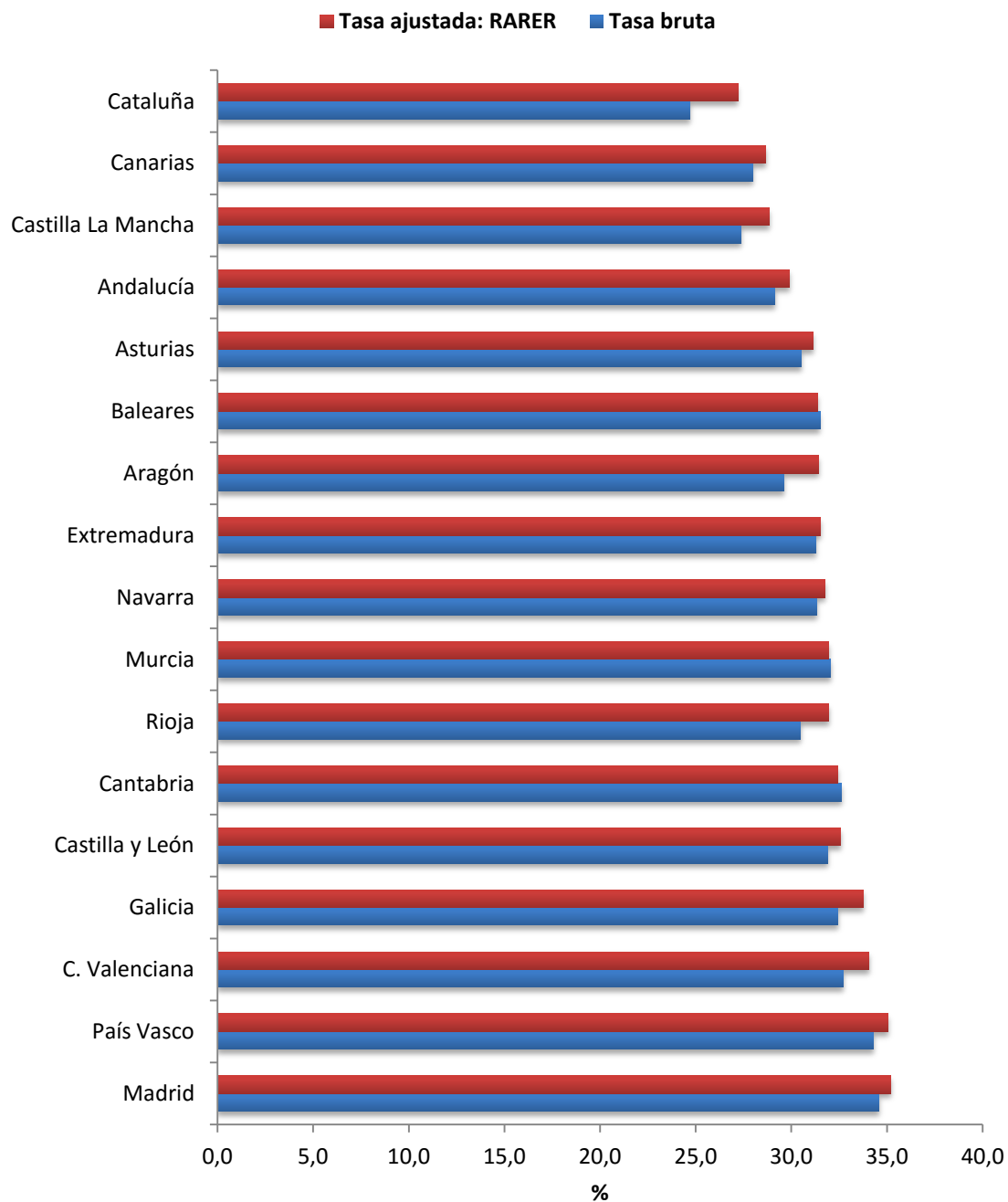
**Figura 33. RARER al año de seguimiento del evento índice según las diferentes especialidades.** UCE: unidades de corta estancia. URG: urgencias.

El análisis de RAMER para las distintas CC.AA. se muestra en las **Figura 34**. Los datos se presentan en orden ascendente por valor de RAMER. Hay que destacar que RAMER casi se duplica entre distintas CC.AA. (Rioja 6,3%, Canarias 12,1%), lo que probablemente indica desigualdades notables en el manejo clínico de los pacientes y en los resultados de salud, si bien no se pueden descartar otros factores, como diferencias en la tasa de muertes en domicilio o en centros sociosanitarios entre CC.AA., si bien los datos disponibles no sustentarían esta explicación<sup>252</sup>.



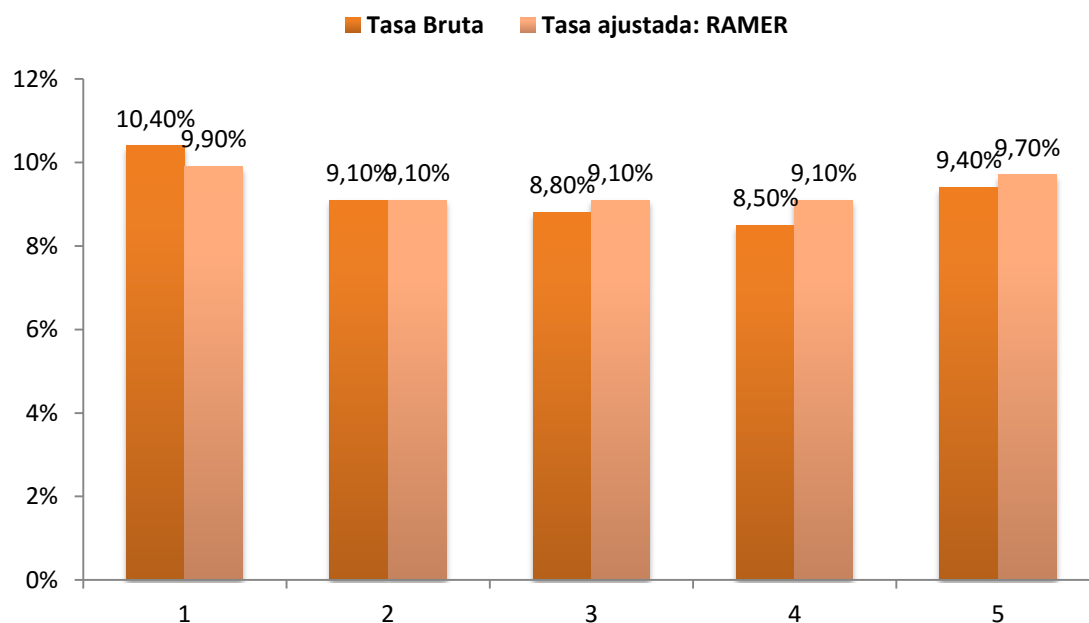
**Figura 34. RAMER en el evento índice según las diferentes Comunidades Autónomas.**

El RARER según las distintas CC.AA. se presenta en la **Figura 35**. Las tasas ajustadas de reingreso varían del 27,2% (Cataluña) al 35,2% (Madrid). En casi todas las CC.AA. RARER está por encima de la tasa bruta.



**Figura 35. RARER al año de seguimiento del evento índice según las diferentes Comunidades Autónomas.**

El análisis de RAMER según la tipología de hospital se muestra en la **Figura 36**. Se observa como RAMER para la tipología de hospital 1 es superior al resto de las tipologías. La diferencia principal entre los hospitales tipo 1 y el resto, es que estos últimos disponen de un servicio de cardiología estructurado, por lo que se puede afirmar que existe una asociación entre su existencia y mejores resultados en mortalidad en la IC. Esta asociación también se produce, como se verá más adelante, entre volumen de episodios de IC atendidos y mortalidad intrahospitalaria, estando ambas variables independientes, una de estructura y otra de procesos, estrechamente relacionadas entre sí.



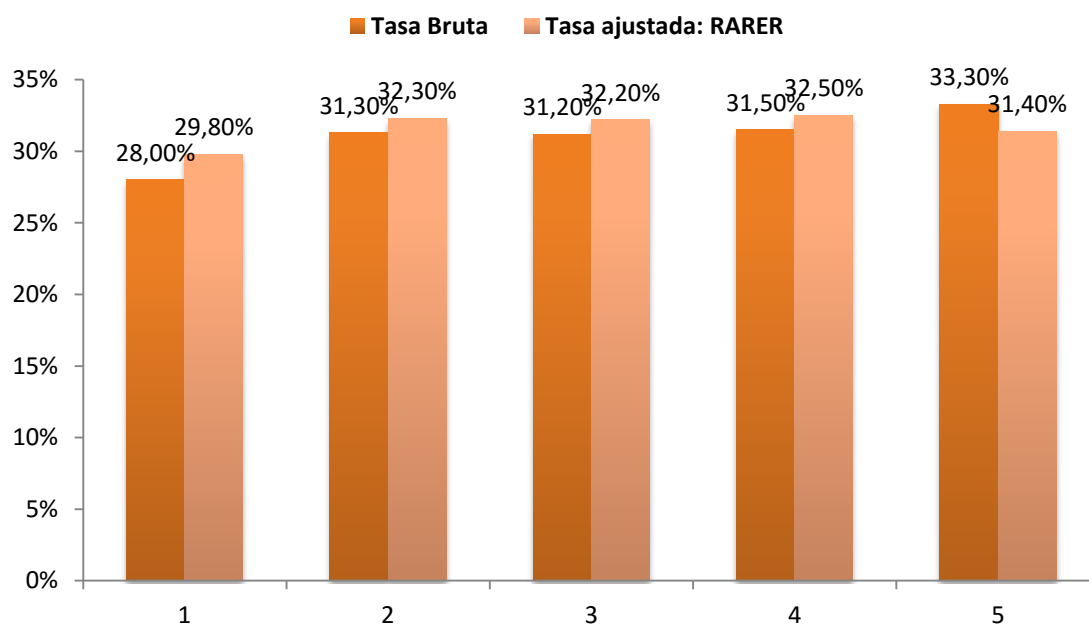
**Figura 36. RAMER en el evento índice según las diferentes tipologías de hospital.**

Finalmente, el análisis de RARER según la tipología de hospital se muestra en la **Figura 37**. Como se puede observar, RARER para la tipología 1 es inferior al resto de las tipologías.



## Volumen de hospital frente a RAMER, RARER y tasas brutas

En la **Tabla 39** se representa el volumen de hospital frente a RAMER, RARER, y las tasas brutas de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento, así como los reingresos al mes, a los 3 meses y al año del evento índice. Se observa como en los hospitales de mayor volumen ( $\geq 340$  episodios de IC al año) frente a los de menor volumen ( $< 340$ ) hay menos mortalidad pero más reingresos en todos los eventos considerados, tanto en las tasas brutas como en las ajustadas (RAMER y RARER).

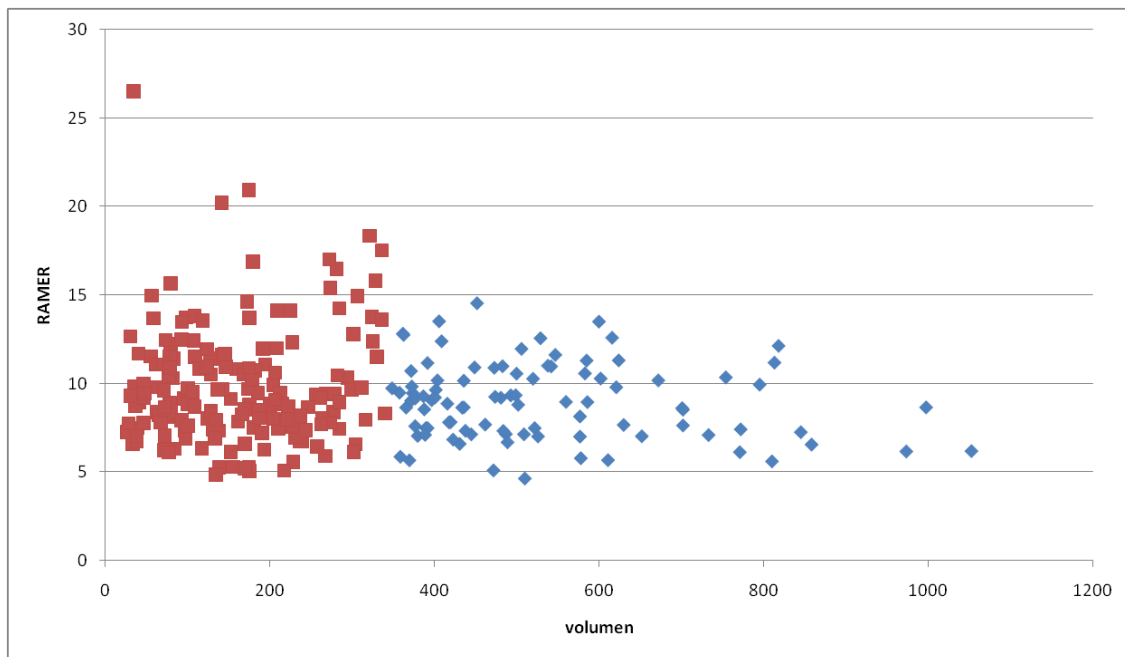


**Figura 37. RARER al año de seguimiento del evento índice según las diferentes tipologías de hospital.**

En la **Figura 38** se representa la media y la dispersión de RAMER. Se observa una mayor dispersión en los centros con  $\leq 340$  episodios al año (puntos rojos). En cambio, los centros con  $\geq 349$  episodios de IC al año presentan menos dispersión (puntos azules).

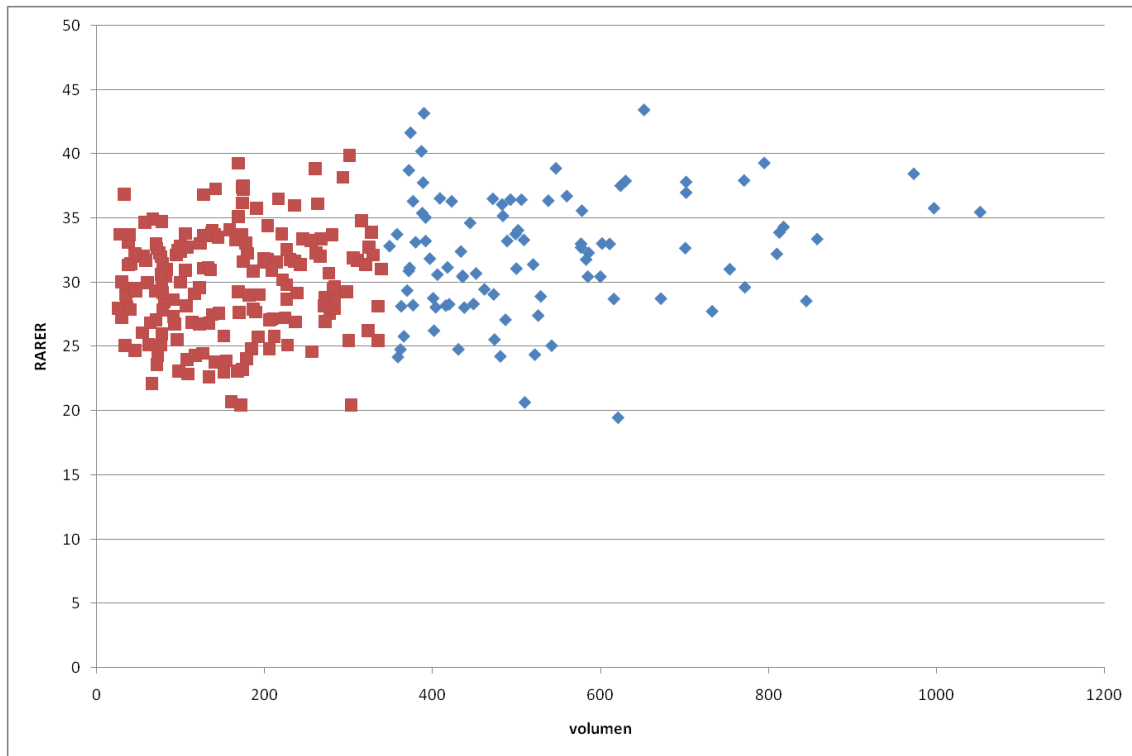
**Tabla 39. Volumen de hospital frente a RAMER, RARER, y las tasas brutas de mortalidad intrahospitalaria y de reingresos en todos los momentos temporales considerados en el estudio. DE: desviación estándar.**

Indicador (%)	Volumen $\geq 340$ (n=94)		<340 (n=172)		p*Medias
	Media	DE	Media	DE	
RAMER	9,0	2,1	9,9	3,3	0,006
RARER	32,2	4,7	30,0	4,1	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria	8,6	2,2	10,3	5,6	0,001
Mortalidad intrahospitalaria al mes	9,8	2,4	11,6	5,7	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria a los 3 meses	11,1	2,6	13	5,7	<0,001
Mortalidad intrahospitalaria al año	13,9	3,2	15,8	6,2	0,001
Reingreso al mes	10,1	1,9	9,5	3,5	0,1
Reingreso a los 3 meses	18,0	2,7	16,5	4,7	0,0
Reingreso al año	31,2	4,8	28,1	6,8	<0,001



**Figura 38. RAMER en relación al volumen de episodios de insuficiencia cardiaca en el año 2013. Puntos rojos: datos de los hospitales con volumen  $\leq 340$  episodios de insuficiencia cardiaca al año. Puntos azules: datos de los hospitales con volumen  $\geq 349$  episodios de insuficiencia cardiaca al año.**

En la **Figura 39** se realiza la misma representación anterior pero para el RARER, observando análogos resultados.



**Figura 39. RARER en relación al volumen de episodios de insuficiencia cardiaca en el año 2013.** Puntos rojos: datos de los hospitales con volumen  $\leq 340$  episodios de insuficiencia cardiaca al año. Puntos azules: datos de los hospitales con volumen  $\geq 349$  episodios de insuficiencia cardiaca al año.



## 8. DISCUSIÓN

---

Nuestro estudio analiza las características epidemiológicas, los factores de riesgo asociados, la mortalidad intrahospitalaria, los reingresos y el total de estancias hospitalarias durante un seguimiento de un año de todos los pacientes ingresados con diagnóstico principal de IC durante el año 2012 en el SNS español. Asimismo, busca determinar modelos predictivos para la mortalidad intrahospitalaria y los reingresos durante este periodo de tiempo. Es el primero en analizar estos resultados en salud en España incluyendo el total de la población y con un seguimiento a medio plazo.

El objetivo de realizar un estudio epidemiológico sobre la IC parte de la necesidad de conocer las características particulares de los pacientes con IC en nuestro entorno para hacer una adecuada planificación de las políticas sanitarias, de los recursos humanos y materiales, así como de estrategias específicas de prevención y tratamiento. Dadas las peculiaridades propias de España como país mediterráneo, en cuanto a la demografía, factores ambientales, hábitos dietéticos y culturales, es lógico que encontremos diferencias importantes respecto a otros países occidentales en cuanto a las etiologías más frecuentes, los factores de riesgo asociados, las comorbilidades, y la adherencia al tratamiento, entre otros<sup>253</sup>.

El conocimiento epidemiológico de la IC está condicionado por la dificultad de encontrar estudios poblacionales y registros de calidad. En nuestro país, estos han sido en la mayoría de los casos regionales, con escasa capacidad de extrapolación a la globalidad de la población española. Adicionalmente, el ámbito asistencial en el que se han realizado (hospitalario, ambulatorio, distintas especialidades) condiciona en gran medida los resultados obtenidos. Muchos de ellos han considerado exclusivamente el entorno hospitalario, ignorando los pacientes ambulatorios, por lo que se ha seleccionado a los pacientes más sintomáticos, con peor clase funcional y mayor número de reingresos. Por otro lado, la mitad de los pacientes con disfunción

ventricular izquierda severa se encuentran oligosintomáticos, atendidos de forma ambulatoria en las consultas de atención primaria y especializada, pero sin contacto con el hospital y, por tanto, no incluidos en los estudios realizados exclusivamente en este medio<sup>254</sup>. En el entorno ambulatorio, el mayor inconveniente es el falso diagnóstico de IC que puede alcanzar hasta el 50% de los casos, debido a una mayor limitación en la realización de las pruebas diagnósticas (péptidos natriuréticos, ecocardiografía)<sup>255</sup>.

Nuestro estudio incluye pacientes que tienen un diagnóstico principal hospitalario de IC, por lo que no tienen influencia en los resultados obtenidos los pacientes ambulatorios diagnosticados de IC que no hayan presentado ninguna hospitalización. Esto tiene especial relevancia dado el gran desarrollo actual de la asistencia ambulatoria especializada de estos pacientes en las unidades o programas de IC, que logra reducir las hospitalizaciones recurrentes y mejorar el pronóstico. Estas unidades focalizan su asistencia en los pacientes más sintomáticos y en aquellos que se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad, que son precisamente los que tienen mayor probabilidad de reingreso y de muerte durante alguna de las hospitalizaciones.

Por otro lado, en nuestro estudio se incluyen tanto los pacientes que tienen un primer ingreso por IC (IC "de novo"), como aquellos que presentan una IC crónica previa con una reagudización que precisa hospitalización durante el año considerado (2012). Ambos grupos ("de novo" y crónicos reagudizados) no presentan las mismas características clínicas ni de morbi-mortalidad, pero representan en su conjunto el total de pacientes hospitalizados con un mismo diagnóstico<sup>256</sup>.

En tercer lugar, los datos de este estudio proceden de los distintos centros hospitalarios de nuestro país, que pueden presentar una importante variabilidad en las codificaciones realizadas. Adicionalmente, los diagnósticos administrativos pueden diferir de los que obtendríamos al usar bases de datos clínicas<sup>257</sup>. En los informes de

alta figuran numerosos factores de riesgo, comorbilidades, la cardiopatía de base, así como posibles desencadenantes o precipitantes del episodio, por lo que en ocasiones no es fácil para el codificador establecer el diagnóstico principal del episodio. En los sistemas CIE-9 y CIE-10 existen multiplicidad de códigos y epígrafes para la IC, por lo que en última instancia la codificación en uno u otro está sujeta a subjetividad<sup>258,259</sup>. Además, cada centro hospitalario tiene criterios de admisión diferentes y, en muchos casos, el ingreso en cardiología, medicina interna o geriatría puede ser arbitrario, dependiendo de la política de cada centro o de criterios tan básicos como la disponibilidad de camas, haciendo aún más improbable la uniformidad de los diagnósticos al alta.

Tanto por el volumen de pacientes analizado como por consideraciones legales y de privacidad, no es posible contrastar los diagnósticos principales hospitalarios recogidos en el estudio con las historias clínicas individuales de cada uno de los pacientes, con el fin de poder validarlos<sup>260</sup>. La comparación de estas dos fuentes distintas de diagnóstico, usando la revisión de la historia clínica como "patrón oro", ha demostrado que la sensibilidad de los diagnósticos administrativos es en ocasiones menor de la deseada (en torno al 85%), mientras que ofrece una adecuada especificidad<sup>261,262</sup>.

En el caso concreto del diagnóstico de IC es de esperar que la especificidad sea cercana al 100%, pues esta codificación del episodio es el resultado en la mayoría de los casos del mismo diagnóstico clínico existente en el informe del alta hospitalaria<sup>263</sup>. Esto es especialmente cierto para los diagnósticos de IC sistólica (IC-FER) e IC diastólica (IC-FEP), pues es improbable que estos diagnósticos surjan como resultado de la codificación si no figuran ya en el informe de alta. Encontramos aquí la explicación de porqué en nuestro estudio existe una muy baja codificación de los episodios con estos diagnósticos (IC sistólica, 5,5%; IC diastólica, 2,3%); ante su ausencia en el informe de alta, la mayoría de los episodios se codifican como IC no especificada (76,7%). La fisiopatología, la epidemiología y, lo que es más importante, el tratamiento de ambos

es distinto, por lo que es esencial discriminar entre estas dos formas clínicas de la IC (sistólica y diastólica) si queremos avanzar en el conocimiento de este complejo síndrome.

Conviene reseñar la enorme importancia que tiene la correcta identificación de todos los casos con diagnóstico de IC en las bases de datos administrativas. Esto implica la agrupación de diferentes códigos (en nuestro estudio, del CIE-9-MC) para realizar una adecuada selección de la muestra<sup>253,256</sup>. Así, los códigos 428.XX son universalmente incluidos, al responder al epígrafe de "insuficiencia cardíaca". Sin embargo, existen otros códigos CIE-9-MC correspondientes a distintas enfermedades en las que la IC actúa como acompañante (comorbilidad). Es el caso de la categoría de IC "cardiopatía hipertensiva" considerada en nuestro análisis, que incluye códigos distintos a los anteriores (402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93). Su relevancia es tal, que en nuestro estudio representa más del 60% de los pacientes con IC y un diagnóstico específico de entre los cuatro considerados (enfermedad hipertensiva, 14,9%; IC sistólica, 5,5%; IC diastólica, 2,3%; IC combinada sistólica y diastólica, 0,7%), si excluimos la IC no especificada que tiene menos valor para el estudio de los diferentes perfiles clínicos de la IC. Es posible el empleo de otros códigos CIE-9, recientemente sugeridos por Saczynski et al, referentes a Grupos Relacionados de Diagnóstico de IC y shock (127), y de altas procedentes de los servicios de urgencias, pero para mantener un criterio más específico y consistente hemos preferido utilizar los códigos CIE-9-MC ya empleados en otros estudios<sup>264</sup>.

La proporción de altas codificadas como IC no especificada puede ser un indicador inverso de la calidad de la codificación, pues como hemos comentado este diagnóstico se emplea ante la ausencia de otro más específico. En este sentido, en nuestro estudio cardiología presenta un menor número de altas con diagnóstico de IC no especificada (72,13%), siendo muy frecuente su empleo en los servicios de urgencias (91,48%). Este último hecho puede explicarse por: 1) la dificultad de acceso a la información de la FEVI previa del paciente en los hospitales que carecen de historia



clínica electrónica, al no disponer en los servicios de urgencias de la historia clínica "en papel" de forma inmediata tras acudir el paciente; y 2) la baja utilización de la ecocardiografía en los servicios de urgencias, especialmente en los pacientes más frecuentes (ancianos y con comorbilidades), lo que impide la correcta clasificación en IC-FER o IC-FEP<sup>265</sup>.

La inadecuada codificación de la IC contrasta con la realizada en otras patologías cardiovasculares que presentan una dicotomía parecida en el diagnóstico. Así, el síndrome coronario agudo tiene dos formas principales de presentación, con o sin elevación del segmento ST del ECG. En este caso, más del 90% de los informes de alta reflejan la existencia de alguno de estos dos diagnósticos, por lo que la epidemiología y las características diferenciales de ambas han podido ser adecuadamente estudiadas a nivel poblacional<sup>246,266</sup>.

El empleo de bases de datos clínicas obtenidas en otros entornos distintos al hospitalario tiene igualmente ciertos inconvenientes y limitaciones. Una de las más importantes está relacionada con el diagnóstico de la IC, que debe realizarse siguiendo las actuales recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología, para evitar el diagnóstico exclusivamente clínico mediante los criterios clásicos de Framingham<sup>10,55</sup>. Estos criterios no representan adecuadamente las características clínicas de la población anciana (en la que la IC es más prevalente), y carecen de la necesaria confirmación de la existencia de una alteración sistólica o diastólica de la función cardiaca para alcanzar un diagnóstico de certeza. La técnica más empleada para valorar la función ventricular izquierda es la ecocardiografía, prueba que debería estar realizada en el 100% de los pacientes con diagnóstico de IC. Sin embargo, en otras especialidades distintas a cardiología y, especialmente, en atención primaria, no es despreciable el número de pacientes con diagnóstico de IC que no disponen de un ecocardiograma, por lo que no es posible conocer la FEVI ni, consecuentemente, el diagnóstico de IC-FER o IC-FEP. En el estudio de Falces et al, realizado en nuestro entorno, la coordinación asistencial entre cardiología y atención primaria logró

aumentar la documentación de la FEVI en la historia clínica de primaria de un 43,3% a un 76,2% ( $p < 0,001$ )<sup>267</sup>.

Por otro lado, la IC es una enfermedad más prevalente en la población anciana, en la que es especialmente difícil alcanzar el diagnóstico de certeza. En los pacientes de mayor edad son más frecuentes los síntomas relacionados con la congestión pulmonar y el bajo gasto cardiaco, éste último en ocasiones manifestado por la disminución del nivel sensorial. El diagnóstico se convierte en un reto más difícil, al ser más frecuentes los signos menos específicos (edemas) y reproducibles (presión venosa yugular elevada), y más ocasionales los signos típicos (disnea paroxística nocturna) y específicos (tercer tono)<sup>10</sup>. Por todo ello, en los pacientes ancianos son frecuentes las manifestaciones atípicas de la enfermedad, la coexistencia de otros síntomas derivados de comorbilidades y otras enfermedades crónicas concurrentes, una semiología más confusa en la exploración física, y dificultades para discernir entre síntomas atribuibles a la edad y otros ocasionados por la disminución de la perfusión a órganos y tejidos propia de la IC<sup>268</sup>. Las dificultades iniciales del diagnóstico clínico llevan a un mayor empleo de recursos diagnósticos, como son los péptidos natriuréticos o la troponina plasmática<sup>269</sup>. Sin embargo, se realizan menos ecocardiografías en los ancianos con presunción de IC, lo que traduce cierto grado de discriminación asociado a la edad<sup>270</sup>.

Nuestros resultados pueden diferir de otros estudios o registros por causas diversas que se añaden a las ya expuestas, entre las que se encuentran: 1) diferencias clínicas y demográficas de las distintas poblaciones estudiadas; 2) disparidad asistencial y organizativa entre diferentes sistemas sanitarios; 3) validez externa de la muestra estudiada respecto al conjunto de la población que se quiere representar; 4) empleo de registros históricos frente a la obtención prospectiva de los datos; 5) fiabilidad del diagnóstico de IC, cuyos criterios se han ido modificando a lo largo de los años; 6) consideración de la IC como una entidad clínica única, frente a la

heterogeneidad real de perfiles clínicos que se incluyen bajo el diagnóstico común de IC (IC-FER e IC-FEP).

Las enfermedades del corazón representan tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados una carga asistencial muy importante. Son las responsables del 22% de la mortalidad total, y la causa más frecuente de morbilidad hospitalaria<sup>271-273</sup>. El tratamiento de las cardiopatías ha experimentado enormes avances en las últimas décadas, mejorando la esperanza de vida de los pacientes y con un retorno costo-efectivo de la inversión realizada<sup>274</sup>. Estas mejoras no dependen exclusivamente de la innovación biomédica (fármacos y dispositivos), sino también de los avances experimentados en el campo de las estrategias de actuación sanitaria y la mayor implementación de la gestión clínica<sup>266,275</sup>.

Existen numerosos ensayos clínicos dirigidos a estudiar las bondades de los nuevos tratamientos y a evaluar la innovación tecnológica, pero se ha prestado menos atención a la evaluación del papel que juegan la organización y la gestión de los servicios clínicos, esenciales para una efectiva aplicación de los primeros<sup>276,277</sup>. Poco a poco, el estudio de los resultados de los servicios sanitarios está cobrando más relevancia, especialmente en lo que se refiere a la provisión de servicios cardiológicos<sup>278-280</sup>.

Se han descrito procedimientos alternativos para el ajuste de la mortalidad por riesgo, cuyo fundamento radica en la consideración de que el riesgo de muerte de dos pacientes atendidos en el mismo hospital es más parecido de lo que sería dicho riesgo para los mismos pacientes tratados en hospitales diferentes. La probabilidad de que un paciente muera se considera, en realidad, una combinación de sus factores de riesgo individuales (casuística) y de la calidad de la atención dispensada (funcionamiento)<sup>281-283</sup>. Al igual que en otros muchos campos de las ciencias sociales, esta similitud entre los pacientes atendidos en un mismo hospital establece una estructura de correlación intracontextual que compromete el cumplimiento de la hipótesis de independencia en

que se fundamentan los modelos de regresión tradicionales, y ocasiona sesgos en la estimación de los errores estándar<sup>284</sup>. Los modelos jerárquicos de ajuste por riesgo (modelos multinivel), como el aplicado en nuestro estudio, permiten solucionar esta limitación considerando, además de las variables demográficas y clínicas de los pacientes, un efecto específico al nivel "hospital"<sup>285-287</sup>. Por ello, consideraremos en la discusión los resultados obtenidos, diferenciando en cada caso las tasas brutas y ajustadas (RAMER y RARER).

De todas las altas consideradas en nuestro estudio durante los años 2012 y 2013, una cuarta parte de todas ellas tenían un diagnóstico principal de IC, igualando en volumen a las altas ocasionadas por la cardiopatía isquémica aguda y crónica juntas. Esto refleja la magnitud cuantitativa del problema de la IC que, sin embargo, consideramos que no ha alcanzado todavía el desarrollo adecuado en cuanto a la asignación de recursos humanos y materiales dedicados a su atención, la especialización de suficientes profesionales sanitarios, así como el reconocimiento social de su relevancia dentro de las enfermedades cardiovasculares<sup>288</sup>. Igualmente, los pacientes hospitalizados tienen un nivel de conocimiento sobre su propia enfermedad cardíaca inferior al deseable<sup>289</sup>.

Presentaremos diferencias y semejanzas con estudios realizados en otros países europeos mediante el empleo de la codificación al alta hospitalaria o criterios diagnósticos clínicos, registros prospectivos, y estudios americanos con diagnósticos clínicos homogéneos; no obstante, haremos especial énfasis en la comparación con otros estudios epidemiológicos realizados en España, con el fin de homogeneizar en lo posible las poblaciones analizadas<sup>22,84,256,290-294</sup>. Disponemos de registros basados en la recogida de datos clínicos locales o a nivel nacional, pero que en muchos casos carecen de seguimientos a medio o largo plazo<sup>185,295</sup>. Pocos son los estudios que lo analizan desde un punto de vista poblacional<sup>294</sup>.

La edad media de los pacientes ingresados por IC en nuestra muestra fue de  $79,2 \pm 9,9$  años, con una proporción de varones del 44,7%. Ambos resultados coinciden con la mayoría de los estudios y registros poblacionales publicados hasta la fecha, y que serán presentados posteriormente en esta discusión. La elevada edad de los pacientes con IC que ingresan en los hospitales del SNS es un reflejo de que este síndrome es extremadamente frecuente en los pacientes de edad avanzada. Esto se debe al envejecimiento progresivo de la población, a la elevada prevalencia e incidencia de la IC (que se duplica con cada década de la vida a partir de los 45 años), y a la mayor supervivencia de las enfermedades cardiovasculares, a expensas de que los pacientes quedan con IC y disfunción ventricular izquierda<sup>296</sup>. Casi dos tercios de los episodios de IC que requieren hospitalización ocurren en pacientes mayores de 75 años<sup>297</sup>. En función de la edad, existen dos perfiles diferenciados de pacientes que ingresan por IC. En los más ancianos, es más frecuente la presencia de HTA y fibrilación auricular, mientras que en los más jóvenes predominan los factores de riesgo clásicos de la cardiopatía isquémica (diabetes, dislipemia, tabaquismo). Un estudio epidemiológico que incluyó más de 200.000 pacientes con IC y edad avanzada corroboran estos datos<sup>298</sup>.

En nuestro estudio encontramos una elevada prevalencia de factores de riesgo asociados y comorbilidades, con una distribución y en una cuantía semejantes a los publicados en la literatura. En los pacientes con IC, habitualmente ancianos, es muy frecuente la presencia de estas comorbilidades, en muchas ocasiones de difícil manejo y que suponen por sí mismas un factor de mal pronóstico<sup>299</sup>. Además, en muchas ocasiones son concurrentes, de forma que en algunos estudios hasta el 40% de los pacientes con IC tenían más de 5 comorbilidades, siendo este subgrupo de pacientes el de mayor riesgo de hospitalización recurrente (70% de probabilidad de ingreso por cualquier causa en un año)<sup>300</sup>. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal, la diabetes, la depresión y las infecciones respiratorias bajas se han asociado con un riesgo alto de hospitalización por IC, de ingreso por todas las causas y de mortalidad total<sup>300</sup>. En muchos casos (hasta el 50-55%), la descompensación de la IC

asociada a estas comorbilidades se puede prevenir con un adecuado seguimiento y una intervención precoz. La HTA está presente en el 50-70% de los pacientes con IC, siendo a la vez una de sus causas etiológicas principales y un frecuente motivo de su descompensación<sup>301-304</sup>. La diabetes es otra comorbilidad habitual (20-40%), interviene en la etiopatogenia del síndrome, y es un predictor independiente de mayor morbimortalidad en la IC<sup>301-304</sup>. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica agrava la sensación disneica y, en muchos casos, ocasiona un inadecuado diagnóstico de la cardiopatía (hasta un 20% presentan IC enmascarada)<sup>305</sup>. La anemia en la IC es de origen multifactorial, y se ha demostrado su asociación con el deterioro de la calidad de vida y de la capacidad funcional, y con una mayor mortalidad incluso en los pacientes con función sistólica preservada<sup>306-309</sup>. La identificación y el tratamiento correcto de estas comorbilidades es un objetivo principal de los programas de IC, lo que ha llevado a su constitución en unidades multidisciplinarias en las que participan cardiólogos, internistas y geriatras, entre otros, estos últimos más habituados al abordaje de las patologías acompañantes no cardiovasculares.

Aunque los pacientes con IC que ingresan, como los de nuestro estudio, comparten muchas de sus características con los pacientes ambulatorios, se han descrito algunos aspectos diferenciales. Así, los pacientes que precisan de una hospitalización suelen tener una mayor edad, comorbilidades más frecuentes y una clase funcional de la NYHA más avanzada que los pacientes ambulatorios<sup>310</sup>.

Existen ciertos perfiles característicos de los pacientes hospitalizados por IC dependiendo del servicio de ingreso, especialmente en cardiología y en medicina interna. En nuestro estudio, los pacientes hospitalizados en cardiología presentaron una menor edad, eran principalmente varones, y tenían una elevada prevalencia de cardiopatía isquémica crónica y valvulopatías, y mayor frecuencia de ingresos previos por IC. En cambio, en medicina interna predominó el sexo femenino, la HTA, la diabetes mellitus, las enfermedades intercurrentes (neumonía, cáncer) y numerosas comorbilidades (ictus, insuficiencia renal, EPOC)<sup>311</sup>. Sayago-Silva et al, publicaron un

excelente análisis sobre los diferentes perfiles de pacientes que se pueden extraer de los principales estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, que se encuentran igualmente reflejados en nuestro estudio<sup>312</sup>.

El análisis de las características diferenciales de los pacientes de nuestro estudio con IC sistólica e IC diastólica es superponible a la dicotomía que acabamos de describir entre cardiología (mayor proporción de pacientes con IC sistólica) y medicina interna (mayor volumen de pacientes con IC diastólica). Cabe destacar que el análisis de los pacientes con IC diastólica mostró una alta prevalencia de otras comorbilidades que se suman a las ya mencionadas para medicina interna (alteraciones gastrointestinales, ferropenia y otras anemias, depresión y otras enfermedades psiquiátricas, asma y nefritis), que aumentan aún más la complejidad del manejo clínico de estos pacientes y obligan a un abordaje holístico de los mismos.

Estos resultados coinciden con los encontrados en múltiples registros realizados en nuestro entorno. Los pacientes atendidos por cardiología de forma ambulatoria, representados en el registro BADAPIC, eran más jóvenes y con más frecuencia varones, existiendo en dos tercios de los casos una IC-FER<sup>313</sup>. La etiología más frecuente fue la enfermedad coronaria, y presentaban una sintomatología más florida y peor clase funcional de la NYHA. Por todo ello, los pacientes en seguimiento por cardiología muestran en general unas características más próximas a los registros de pacientes hospitalizados y a los incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados de IC. Por el contrario, los estudios CARDIOPRES, GALICAP y el estudio de Galindo Ortego et al, nos muestran las características principales de los pacientes con IC en seguimiento en atención primaria<sup>314-316</sup>. En estos registros los pacientes tenían una mayor edad media (superior a los 70 años), eran con más frecuencia mujeres, y existía una mayor prevalencia de obesidad, HTA y otros factores de riesgo cardiovascular. La etiología más frecuentes fue la cardiopatía hipertensiva. Eran igualmente más prevalentes las comorbilidades asociadas, como la insuficiencia renal o la fibrilación auricular, y la clase funcional de la NYHA fue mejor. Todos los factores anteriores son más

característicos de la IC-FEP, la más prevalente en este nivel asistencial, aunque es cierto que en estos pacientes la realización sistemática de un ecocardiograma no era tan frecuente como en los atendidos por cardiología, por lo que no se puede establecer un diagnóstico de certeza. Por todo ello, los pacientes de atención primaria mostraron un perfil más parecido a los resultados encontrados en registros de base poblacional, como es el nuestro. Las comorbilidades fueron muy frecuentes en los pacientes en seguimiento por medicina interna, como pone de relieve un subanálisis del estudio RICA<sup>317</sup>. Resultados semejantes encontramos en un amplio estudio realizado en los servicios de medicina interna de 51 hospitales españoles: de los pacientes ingresados por IC, el 60% presentaban comorbilidades<sup>171</sup>. Finalmente, los estudios EPISERVE e INCA reflejan pacientes atendidos tanto en cardiología como en atención primaria y medicina interna, mostrando características intermedias a los perfiles anteriormente descritos<sup>26,318</sup>. El estudio INCARGAL, que analiza las características de pacientes ingresados por IC en los servicios de cardiología, medicina interna y geriatría de 14 hospitales de Galicia concuerda con estos resultados<sup>319</sup>. Por último, el estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) analizó las características de los pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de 10 hospitales terciarios españoles<sup>320</sup>. Las mujeres eran más añosas (edad media 79,7 años frente a 75,6 años en varones), y con una mayor frecuencia de HTA, valvulopatías y demencia; los varones presentaron una prevalencia mayor de cardiopatía isquémica, tabaquismo, EPOC y hepatopatía crónica. Se estableció un diagnóstico de IC-FEP en el 49% de las mujeres frente al 28% de los varones, mientras que la IC-FER era más prevalente en los varones (72% frente al 51%).

En el registro BADAPIC, que incluyó como hemos comentado pacientes con IC atendidos en servicios de cardiología, la mayoría de los pacientes tenían realizado un ecocardiograma, esencial para confirmar el diagnóstico y para establecer la clasificación de los pacientes en IC-FER o IC-FEP<sup>313</sup>. Se compararon las características basales de los pacientes mayores de 70 años en función de la presencia de disfunción sistólica o diastólica, encontrando de nuevo características análogas a las presentadas



en nuestro estudio. En el grupo con IC-FEP eran más frecuentes las mujeres (53 frente a 34%), siendo la etiología más habitual la hipertensiva (62%). En cambio, en el grupo de pacientes con IC-FER el agente causal predominante fue la cardiopatía isquémica (62%), en consonancia con una mayor prevalencia de tabaquismo y dislipemia. El 62% de los pacientes con IC-FER había tenido ingresos previos por IC, frente al 40% en los pacientes con IC-FEP. Estas características diferenciales entre la IC-FER y la IC-FEP se encuentran igualmente en múltiples estudios y registros internacionales<sup>192,321</sup>.

Existen también características diferenciales de los pacientes con IC que ingresan en geriatría y en los servicios de urgencias<sup>322-324</sup>. En los pacientes de nuestro estudio hospitalizados en geriatría se ponen de manifiesto las complicaciones propias del envejecimiento extremo, como son la malnutrición proteico-calórica, la demencia y la senilidad, la insuficiencia respiratoria y las alteraciones neurológicas motoras, así como el traumatismo en el último año como frecuente complicación acompañante. Los pacientes dados de alta desde los servicios de urgencias muestran en nuestro análisis una alta prevalencia de HTA, al ser este un frecuente factor precipitante de la descompensación de la IC. Llama la atención el hallazgo de que el 76,5% de los pacientes dados de alta no tenían un diagnóstico previo de IC. A nuestro juicio, el hecho de ser este el primer episodio de IC podría constituir un motivo de ingreso para poder filiar adecuadamente la etiología del síndrome e iniciar el tratamiento. Probablemente se trataba de pacientes de edad no demasiado avanzada y con síntomas leves, en los que se consideró adecuado continuar el estudio de forma ambulatoria.

Como complemento a las anteriores características propias de los pacientes con IC ingresados en los diferentes servicios, Lee et al publicaron un interesante artículo en una amplia muestra de pacientes hospitalizados por IC en el registro *U.S. Nationwide*<sup>325</sup>. Los autores diferencian otros perfiles de pacientes atendiendo a la agrupación de sus comorbilidades ("común", "estilo de vida", "renal" y "neurovascular"), con diferentes implicaciones pronósticas para cada uno de ellos.

La categoría de IC "cardiopatía hipertensiva" destaca en nuestro estudio por la elevada prevalencia de IC previa e insuficiencia renal, que no son sino manifestaciones del daño orgánico (cardíaco y renal) ocasionado por la historia previa prolongada de HTA<sup>326</sup>. Por último, la IC "no especificada" representa en nuestro análisis un grupo de pacientes cuyas características se encuentran a medio camino entre los extremos que suponen la IC sistólica y la IC diastólica. Esta es la categoría más frecuentemente codificada, no por la existencia de este diagnóstico en sí mismo sino, como hemos comentado anteriormente, por la ausencia de otros diagnósticos más específicos e informativos (IC sistólica, IC diastólica, IC combinada). Por ello, las características de los pacientes incluidos en esta categoría son las que más se asemejan a las series globales de IC publicadas.

La hospitalización tiene como objetivo último lograr la mejoría clínica del paciente y la consecuente alta. Pero también constituye un marco ideal para realizar múltiples actuaciones que resultan más complicadas y con mayor demora en el tiempo en el contexto ambulatorio: solicitud de pruebas diagnósticas complejas (coronariografía, estudio hemodinámico cardíaco, resonancia magnética cardíaca); investigación de la presencia de comorbilidades asociadas (anemia, ferropenia, enfermedad pulmonar), su estudio en profundidad y el inicio del tratamiento; detección de los pacientes con mayor fragilidad, para iniciar al alta las acciones necesarias con el objetivo de lograr su recuperación funcional; selección de los pacientes más sintomáticos y con peor pronóstico para valorar la necesidad de terapias avanzadas (desfibriladores, resincronización cardíaca, trasplante cardíaco), entre otras. Si queremos desarrollar todas estas intervenciones, es necesaria la colaboración durante el ingreso entre las diferentes especialidades (cardiología, medicina interna, geriatría), independientemente del servicio en concreto en el que se encuentre ingresado el paciente. La fragilidad se ha asociado a una tasa más alta de IC en el paciente anciano, y una mayor morbilidad, mortalidad y hospitalización<sup>327-331</sup>. El estudio prospectivo observacional FRail-HF, actualmente en curso, permitirá esclarecer mejor los resultados clínicos en función de los factores de riesgo<sup>332</sup>. En

nuestro estudio, más de la mitad de las altas hospitalarias con diagnóstico principal de IC se producen en los servicios de medicina interna (60,08%), seguido de los servicios de cardiología (21,51%). Ninguna de estas dos especialidades por separado es capaz de desarrollar todas las actuaciones anteriores con la necesaria calidad, por lo que debería ser obligada la colaboración entre ambas durante el ingreso.

La mortalidad intrahospitalaria bruta en nuestro estudio fue del 9,2% en el evento índice, aumentando progresivamente hasta el 14,5% al año de seguimiento. En otros estudios la mortalidad intrahospitalaria fue del 4-10%, incluyendo el registro americano US ADHERE, el europeo *ESC-HF Pilot Survey*, la *Canadian National Mortality Database* y la *Italian Network on Heart Failure (IN-HF)*, entre otros<sup>185,333-335</sup>. Otras series de nuestro entorno mostraron mortalidades intrahospitalarias del 6,1-9,5% en medicina interna y del 11% en geriatría. Corrao et al, nos muestran las hospitalizaciones por IC en la región italiana de Lombardía (cerca de 10 millones de habitantes), empleando para ello bases de datos sanitarias administrativas<sup>256</sup>. Durante el año 2011 analizaron todos los pacientes que ingresaron por primera vez con un diagnóstico principal de IC (n=18.795). La mortalidad fue del 7,00% durante la primera hospitalización, con una mortalidad acumulada del 24% al año de seguimiento. Bueno et al, analizaron los registros de más de 7 millones de hospitalizaciones de la base de datos del Medicare de EE.UU. entre 1993 y 2006, observando que la mortalidad intrahospitalaria descendió del 8,5% al 4,3%; la mortalidad a los 30 días se redujo en menor medida (del 12,8% al 10,7%)<sup>338</sup>. Igualmente, el registro de Veteranos americanos reflejó una disminución de la mortalidad a los 30 días entre 2002 y 2006 del 7,1% al 5,0%<sup>339</sup>. En cuanto a la mortalidad en el seguimiento al año, registros y estudios europeos y americanos comunicaron tasas de mortalidad total al año del 17-33%<sup>84,290,292,293,334-342</sup>. Por otro lado, la mortalidad total en pacientes con IC que se encontraban en seguimiento ambulatorio en España se situó en torno al 6-10% al año en algunos estudios<sup>343</sup>. Sin embargo, en otros análisis de nuestro entorno y de otros países europeos, con un seguimiento más prolongado, esta mortalidad ascendió al 20-30%, diferencias que se pueden explicar por la variación en la edad media y en las

comorbilidades de las diversas series<sup>344,345</sup>. Adicionalmente, algunas publicaciones afirman que la mortalidad aumenta tras el ingreso hospitalario<sup>346,347</sup>.

La tasa ajustada de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice fue en nuestro estudio de 9,52%. Krunholz et, al calcularon el riesgo estandarizado de mortalidad y de reingreso al mes tras una primera hospitalización por IC, desarrollando un análisis que consideraba el ajuste a nivel de hospital, en todos los beneficiarios del Medicare americano mayores de 65 años que fueron dados de alta entre 2005 y 2008<sup>279</sup>. La mortalidad mediana a los 30 días fue del 11,1%.

Estas similitudes y diferencias que encontramos al comparar con otros estudios nuestros resultados sobre la mortalidad intrahospitalaria durante el seguimiento a un año, pueden ser explicadas por las características de otras publicaciones de la literatura: 1) la mayoría de ellas analizaron la mortalidad total en el seguimiento, mientras que en nuestro trabajo se incluyen sólo las defunciones durante un ingreso con diagnóstico principal dentro de las enfermedades del área del corazón, que sería más aproximado a la mortalidad cardiovascular (excepto en los pacientes de los servicios de cardiología, en el que se han incluido los ingresos con éxitus por todas las causas); y 2) muchas de ellas consideraron no solo la mortalidad intrahospitalaria sino también la producida en el ámbito ambulatorio, que no se analiza en nuestro estudio. Como posible aproximación entre la mortalidad publicada por otros autores y nuestros resultados, en algunos estudios de nuestro entorno la causa de muerte en estos pacientes fue cardiovascular en el 66% de los casos, con un 32% de muertes por IC respecto al total<sup>345</sup>. Otros autores reportan un 17% de muertes de causa no cardiovascular en estos pacientes<sup>348</sup>.

En nuestro estudio, la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el evento índice en las mujeres, y se mantuvo esta diferencia durante todo el seguimiento a un año. La mayor prevalencia de diabetes y la menor utilización en el sexo femenino de las terapias que han demostrado beneficio clínico en la IC, podrían

explicar una menor supervivencia en las mujeres. Sin embargo, se trata de un aspecto aún no aclarado, y existe gran controversia en la literatura sobre la influencia del sexo en el pronóstico de los pacientes con IC<sup>349-351</sup>. En un estudio en nuestro entorno, Valera Román et al no encontraron diferencias de mortalidad en función del sexo, ni en el total de los pacientes estudiados ni tras analizar las posibles diferencias según la existencia de IC-FER o IC-FEP, aunque existió una tendencia estadística a una mejor supervivencia en las mujeres<sup>352</sup>. Frigola-Capell et al, tampoco encontraron diferencias en mortalidad en función del sexo durante el seguimiento a un año de una amplia cohorte de base comunitaria del área mediterránea española<sup>343</sup>. Martínez-Sellés et al analizaron las características diferenciales de las mujeres en un amplio metanálisis que incluyó más de 30 estudios aleatorizados y observacionales, realizando un ajuste por la edad, la presencia de IC-FER o IC-FEP y la etiología de la IC<sup>353</sup>. En este estudio, las mujeres tenían una mayor edad y una mayor prevalencia de HTA, mientras que eran menos frecuentes la cardiopatía isquémica y la IC-FER, en comparación con los hombres. En el seguimiento a 3 años, no hubo diferencias en la mortalidad en función del sexo (25% frente a 26%, respectivamente), pero tras el análisis multivariado las mujeres presentaron mayor supervivencia, especialmente en aquellas que tenían una IC de etiología no isquémica y ante la ausencia de diabetes. No es posible conocer la correspondencia de estos resultados con nuestro estudio, al no haber realizado un análisis de la mortalidad estratificado por sexo y posteriormente ajustado por las posibles variables de influencia.

Cardiología presentó una mortalidad intrahospitalaria significativamente inferior al resto de especialidades en el evento índice y durante todo el seguimiento, al igual que medicina interna respecto a geriatría. La mortalidad intrahospitalaria en el evento inicial, así como a medio y largo plazo, se incrementa en los pacientes con IC conforme lo hace la edad, por las características diferenciales de este grupo de edad, la mayor prevalencia de comorbilidades, la fragilidad, la frecuente concurrencia de otras enfermedades agudas, y la falta de evidencia sobre los tratamientos específicos que pueden ser de mayor beneficio en los pacientes ancianos<sup>354</sup>.

Al estratificar por las distintas categorías de IC consideradas, la IC diastólica fue la que presentó significativamente una menor probabilidad de muerte intrahospitalaria en comparación con el resto de las categorías de IC, y en todos los periodos de tiempo considerados. La mortalidad intrahospitalaria por IC sistólica fue mayor que la diastólica, pero menor igualmente que el resto de categorías analizadas y durante todo el seguimiento. Grigorian et al encontraron en una serie amplia de pacientes y con un seguimiento prolongado, atendidos por un servicio de cardiología de nuestro país, una disminución progresiva de la mortalidad al año tras un ingreso por IC-FER durante el periodo 1991-2001; en cambio, la mortalidad no mejoró para la IC-FEP durante el mismo periodo considerado, lo que refleja la falta de avances terapéuticos con beneficio en este subgrupo de pacientes<sup>348</sup>. En el 2001, la mortalidad anual en esta serie era semejante entre IC-FER e IC-FEP, en torno al 16-18%. En diferentes publicaciones se ha comprobado que la IC diastólica se asocia a un mejor pronóstico; el aumento de la supervivencia de estos pacientes es uno de los factores que ha colaborado al aumento de la prevalencia global del síndrome, al "cronificarse" la IC<sup>355</sup>. En el seguimiento a largo plazo, las causas de muerte cardiovascular de ambas formas de IC (IC-FER e IC-FEP) son análogas, e independientes de la FEVI<sup>356</sup>. En un estudio del condado de Olmsted, la causa principal de muerte en los pacientes con IC-FEP fue no cardiovascular (69%), frente a la más frecuente enfermedad coronaria (43%) en los pacientes con IC-FER<sup>187</sup>. Esto obliga a un abordaje diferente de ambas formas de IC.

En nuestro estudio, la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, una vez ajustada por las variables con posible influencia pronóstica, fue semejante en cardiología y medicina interna, e inferior en geriatría. Un resultado semejante se encontró en el estudio INCARGAL realizado en nuestro entorno y en estudios en otros países, en los que a pesar de una mayor adhesión a los protocolos de tratamiento y uso de recursos por parte de cardiología, esto no se tradujo en diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en comparación con los pacientes ingresados en medicina interna o geriatría<sup>319,357</sup>. De esta forma, la mortalidad intrahospitalaria atribuible en

mayor proporción a la cardiopatía isquémica en cardiología se vería balanceada en medicina interna, tras el ajuste, por la mortalidad asociada a las frecuentes comorbilidades y sus complicaciones.

De forma análoga, tras el ajuste multivariante no encontramos diferencias significativas entre ninguna de las categorías de IC consideradas. Este mismo resultado obtuvieron dos grandes estudios retrospectivos comunitarios<sup>35,321</sup>. El estudio MAGGIC (*Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure*) realizó un metanálisis incluyendo más de 40.000 pacientes procedentes de 31 estudios<sup>353</sup>. Tras el ajuste por edad, sexo, etiología, historia de diabetes, HTA y fibrilación auricular, encontró sin embargo una mayor supervivencia en los pacientes con IC-FEP en comparación con aquellos con IC-FER.

La IC se caracteriza por hospitalizaciones recurrentes. Estas reflejan la progresión de la enfermedad, conllevan una elevada morbi-mortalidad y un alto coste para los sistemas sanitarios<sup>8,358</sup>. La IC es responsable de 3-5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio, y es la primera causa de ingreso en los pacientes mayores de 65 años<sup>5</sup>.

En nuestro estudio, un 10% de los pacientes reingresaron al mes del alta tras una primera hospitalización por IC. La probabilidad acumulada de reingreso a los 3 meses fue del 19,5%, y un tercio de los pacientes (33,5%) presentó al menos un reingreso durante el seguimiento de un año. Esta tasa de reingreso tras el alta por IC es análoga a la encontrada en otros registros<sup>180,341,342</sup>. El 37,2% de todos los reingresos durante el año de seguimiento fueron por IC. En el estudio de Bueno et al, con pacientes del Medicare, entre 1993 y 2006 aumentaron los reingresos al mes, del 17,2% al 20,1%<sup>338</sup>. En el estudio de Veteranos americanos entre 2002 y 2006 se incrementó el reingreso por IC a los 30 días, del 5,6% al 6,1%<sup>339</sup>. Corrao et al, empleando el CMBD de un amplia muestra de pacientes italianos con un primer ingreso por IC, encontraron que el 59% de los pacientes ingresaron por cualquier causa

al año de seguimiento, principalmente por causas cardiovasculares (74,3% del total), con un 22% de reingresos por IC el primer año<sup>256</sup>. Frigola et al realizaron en Cataluña un estudio de base poblacional empleando el CMBD. En este estudio, durante un seguimiento de 3 años el 9,5% de los pacientes fueron ingresados con un diagnóstico principal de causa cardiovascular. Esta cifra es claramente inferior a la esperable, lo que puede reflejar la falta de un diagnóstico correcto de IC en atención primaria al emplear fundamentalmente criterios clínicos (Framingham) en vez de los actualmente recomendados por la Sociedad Europea de Cardiología (criterios clínicos y evidencia objetiva de disfunción sistólica o diastólica, habitualmente por ecocardiografía). El 37% de los pacientes que hospitalizaron precisaron un nuevo ingreso durante el seguimiento del estudio. Este dato se antoja más exacto, desde el punto de vista de que el diagnóstico de IC es más fiable una vez que el paciente ha sido hospitalizado. Los autores encontraron como predictores independientes de hospitalización la enfermedad renal crónica, la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus y la EPOC. Conviene matizar de nuevo que es difícil comparar nuestros resultados con otras series publicadas, por las diferencias existentes en la selección de los pacientes, las características de estos y los periodos de seguimiento; adicionalmente, en la mayoría de los estudios se consideran los reingresos totales, y no sólo las hospitalizaciones que tienen un diagnóstico principal dentro de las enfermedades del área del corazón.

Los pacientes con un primer ingreso en cardiología fueron los que más frecuentemente reingresaron (35,7%). Este dato se encuentra sesgado en nuestro estudio, al haber incluido en cardiología todos los reingresos por cualquier causa durante el año de seguimiento, frente al resto de los servicios (medicina interna, geriatría, urgencias, otros) en los que únicamente se han considerado las rehospitalizaciones con diagnóstico principal incluido dentro de las enfermedades del área del corazón. Es precisamente en estos servicios donde se prevé una mayor frecuencia de reingresos asociados a la mayor edad de los pacientes y a las más frecuentes comorbilidades, pero estas rehospitalizaciones no cardiovasculares no han sido incluidas en nuestro estudio<sup>354</sup>.



De forma análoga, los pacientes con IC sistólica presentaron la probabilidad de reingreso más alta al año de seguimiento (35,6%), en comparación con el resto de categorías de IC. En los pacientes con IC sistólica, que tienen como hemos visto una elevada prevalencia de cardiopatía isquémica, este resultado puede verse sesgado por el motivo previamente comentado: a los frecuentes reingresos en estos pacientes para la evaluación de dolores torácicos recurrentes y la necesidad de revascularizaciones coronarias repetidas, se añade la inclusión de otras hospitalizaciones de causa no cardiovascular en los pacientes ingresados en cardiología. La IC diastólica presentó en nuestro estudio la menor probabilidad de reingreso. Este resultado se encuentra de nuevo influido en gran medida por el hecho de que únicamente se han incluido las rehospitalizaciones con diagnóstico principal al alta dentro de las enfermedades del área del corazón. La IC diastólica es la que presenta un mayor número y gravedad de comorbilidades, que llevan asociadas una elevada probabilidad de reingreso y mortalidad.

La media de reingresos en nuestro estudio fue de  $1,9 \pm 1,4$  por paciente/año, ocasionando 614.855 estancias adicionales al evento índice. Aunque el análisis del coste económico no es un objetivo de nuestro estudio, si consideramos los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del año 2012, el GRD 544, que corresponde al de la mayoría de los pacientes del estudio, tuvo una estancia media de 9,34 días, con un coste medio de 4.584 euros por episodio<sup>359</sup>. Extrapolando estos datos a nuestro estudio, 23.661 pacientes reingresaron al menos una vez durante el seguimiento de un año, ocasionando 44.291 ingresos y un gasto hospitalario atribuible a los mismos algo superior a los 200 millones de euros.

La estancia media durante el ingreso índice fue de 8,9 días, tanto en cardiología como en medicina interna, con una amplia desviación estándar. Nuestros resultados son algo mejores que los encontrados en los estudios más recientes publicados en nuestro entorno ( $9 \pm 5$  días)<sup>253</sup>. En el estudio realizado en pacientes del Medicare entre 1993 y 2006, la duración del ingreso inicial descendió de 8,8 a 6,3 días<sup>338</sup>. Entre los

factores predictores de estancias más prolongadas se han identificado en algunos estudios el sexo femenino y la peor clase funcional<sup>360</sup>.

La mediana de estancias durante el seguimiento a un año fue más prolongada en los pacientes diagnosticados de IC diastólica (12 [6-24]), en comparación con aquellos con IC sistólica (10 [6-22]). Este hecho está probablemente ocasionado por las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes, y la mayor probabilidad de complicaciones médicas durante el ingreso. En un reciente estudio, la IC, pero no la diferenciación por la FEVI, se mostró como predictor de una estancia más prolongada en cardiología<sup>361</sup>.

En nuestro estudio hemos encontrado una notable diferencia (casi el doble) en la proporción de altas por IC respecto al total de altas en las distintas CC.AA. de nuestro país. La explicación probablemente radique en la desigual distribución entre las CC.AA. de los factores predisponentes, causales y precipitantes de la IC, y la diversidad dietética y cultural entre ellas. Así, el análisis estratificado por IC sistólica e IC diastólica nos ofrece distintos mapas de prevalencia para cada una de ellas (IC sistólica: Andalucía, Aragón, Asturias, Cantabria, Galicia, Murcia, Navarra y País Vasco; IC diastólica: Castilla La Mancha, Cataluña, C. Valenciana, Extremadura y Madrid.), que se correlacionan con la epidemiología de sus dos diferentes agentes causales, la cardiopatía isquémica y la HTA, respectivamente<sup>362-370</sup>. Estas diferencias también podrían reflejar la falta de homogeneidad en el manejo clínico de la patología<sup>371</sup>.

Sin embargo, la diferencia en la prevalencia de la IC entre distintas CC.AA. no justifica que la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento presentara en nuestro estudio una variación de casi el doble entre algunas de ellas (Rioja 6,5% frente a Andalucía 11,2%, en el primer ingreso por IC). Igualmente, la probabilidad de reingreso al mes y al año también presentó una importante variación entre CC.AA. (Cataluña 27,2% frente a Madrid 35,2%). La mortalidad intrahospitalaria ajustada (RAMER) y la probabilidad ajustada de reingreso

(RARER) mantienen estas desigualdades, y en semejante magnitud, lo que indica que probablemente existen factores dependientes del funcionamiento de los distintos hospitales y Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas que influyen en estos resultados. En cualquier caso, la explicación completa de este hecho se nos antoja complicada, y debe estar sin duda influida por numerosos factores. Uno de los más importantes puede ser la diferencia en las características demográficas de cada una de las CC.AA., pudiendo encontrar poblaciones más envejecidas en algunas de ellas. También pueden existir variaciones en la proporción de pacientes con IC sistólica y diastólica, así como en la distribución de las diversas comorbilidades. Desde nuestro punto de vista, tiene especial relevancia la investigación en futuros estudios de las diferencias en cuanto a los tratamiento farmacológicos y no farmacológicos empleados durante el ingreso, así como de las diversas estrategias de gestión y vías clínicas aplicadas en cada caso, que permitirían descubrir desigualdades potencialmente corregibles entre CC.AA y una consecuente falta de equidad en la asistencia de la población española. Estos aspectos se comentan más adelante en la discusión.

El 25% de los pacientes que ingresaron por IC lo hicieron en hospitales de tipología 1, aquellos con menor complejidad asistencial y que no disponen de un servicio estructurado de cardiología. En nuestro estudio, los hospitales de tipología 1 atendieron significativamente a una menor proporción de pacientes con IC sistólica (20,3%), con una asistencia más frecuente a pacientes con IC diastólica (24,8%). En cuanto a los resultados en salud, la tipología 1 de hospital mostró una mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, y en todos los momentos de análisis considerados, significativamente superior a las tipologías 2-4. Tras el análisis multinivel (RAMER), se mantuvo esta diferencia en la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice (tipología 1: 9,9%, tipologías 2-4: 9,1%), por lo que cabe esperar que factores dependientes del funcionamiento propio de esta tipología de hospital tenga una influencia en estos resultados. En cambio, las tipologías 2-4 son las que presentaron una mayor probabilidad de reingreso, que se mantuvo tras el ajuste multinivel (RARER). Como conclusión, aquellos hospitales con una asistencia no estructurada por

parte de cardiología presentaron una mayor mortalidad intrahospitalaria en el primer ingreso, que puede estar en relación con la menor posibilidad de realizar las pruebas diagnósticas y las actuaciones terapéuticas precisas en cada caso, o con la mayor demora en su consecución. Por ello, en los hospitales de esta tipología es imprescindible la coordinación con centros de referencia, con el fin de que la propia estructura funcional del hospital no afecte, o lo haga en el menor grado posible, a la calidad de la asistencia prestada<sup>372</sup>.

Apuntan en el mismo sentido los resultados que hemos encontrado en cuanto a la relación entre el volumen de episodios de IC atendidos por cada hospital y sus resultados en salud. Así, los centros que atendían más de 340 episodios de IC al año mostraron una mortalidad ajustada 0,9% menor, en comparación con los hospitales con una actividad inferior. Esto probablemente refleja la necesidad de alcanzar cierto nivel de especialización, de recursos humanos y materiales, y de estructuración de la asistencia para mejorar el pronóstico de los pacientes con IC. Otros autores han comunicado también mejores resultados en los hospitales con un mayor número de cardiólogos<sup>373,374</sup>.

En nuestro estudio, el ictus, el cáncer, la insuficiencia cardio-respiratoria y shock, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia renal fueron las variables con mayor OR en el análisis multivariante de la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice (5,87, 3,34, 2,44, 2,34 y 2,08, respectivamente), con un adecuado ajuste (área bajo la curva 0,74). La mediana de la OR de 1,49 muestra una notable variabilidad intercentros, lo que probablemente llama la atención sobre la necesidad de homogeneizar la asistencia que reciben los pacientes con IC en los diferentes hospitales de nuestro SNS, con el fin de mejorar los resultados en salud actuales. En el análisis de los reingresos, las variables independientes más asociadas a la rehospitalización al año del evento índice fueron la enfermedad cardíaca valvular y reumática (OR 1,44), la aterosclerosis coronaria o angina (OR 1,41), y la diabetes mellitus o sus complicaciones asociadas (OR 1,3), con un menor ajuste del modelo

(área bajo la curva 0,59). Un reciente estudio en el área de Cataluña con una amplia muestra de pacientes coincide en las variables predictoras de mortalidad encontradas en nuestro modelo<sup>343</sup>. Otras publicaciones muestran también resultados semejantes<sup>1,341</sup>. La diabetes mellitus (OR 1,32 en nuestro análisis) y la insuficiencia renal, son las variables que se han correlacionado en más estudios con la probabilidad de muerte intrahospitalaria<sup>375-379</sup>. En cuanto a los reingresos, un subanálisis del estudio RICA realizado en pacientes con IC en seguimiento por medicina interna, mostró una distribución semejante de las variables predictoras de rehospitalización<sup>317</sup>. Similares resultados se han encontrado en otros estudios<sup>380-382</sup>. Esto pone de relieve que la presencia y la gravedad de las diversas comorbilidades tiene una gran influencia en las rehospitalizaciones recurrentes características de la IC. El interesante estudio de Lee et al, mostró como la capacidad predictiva del riesgo de mortalidad y de reingreso de las distintas comorbilidades frecuentes en la IC se agrupa en *clusters* diferenciados (común, estilo de vida, renal y neurovascular), por lo que es posible que además de su significado individual existan ciertas sinergias entre ellas que amplifiquen dicho riesgo<sup>325</sup>. Ouwerkerk et al, analizaron diferentes modelos predictivos de mortalidad y reingreso en pacientes con IC, encontrando 117 modelos distintos en 55 publicaciones<sup>383</sup>. Estos autores concluyeron que la predicción más precisa de la mortalidad se alcanzó con registros prospectivos en los que se incluyeron un número muy elevado de variables clínicas; en cualquier caso, en los pacientes con IC la predicción de la mortalidad y, especialmente, de las rehospitalizaciones, resultaba solamente moderadamente satisfactoria.

Creemos que merece una atención destacada en esta discusión el análisis de la frecuencia de los reingresos, sus características y las posibilidades reales de su prevención. Los elementos que consideramos que tienen una especial relevancia son: 1) las actuaciones realizadas en el servicio de urgencias, durante la hospitalización y en el momento del alta, que pueden diferir entre las distintas especialidades; 2) las características diferenciales de los pacientes, especialmente las particularidades de los más ancianos; 3) el tratamiento farmacológico aplicado durante las fases de

estabilidad, para lograr el mantenimiento de la misma; 4) la detección precoz de las reagudizaciones de la IC, para poder abortarlas y evitar el reingreso; y 5) los sistemas de gestión de la IC entendida como enfermedad crónica, que supone su manejo holístico y multidisciplinar, y tiene como máximo exponente de calidad la estructuración en unidades o programas de IC.

En los años 90 se produjo un aumento progresivo y sostenido del número de hospitalizaciones por IC en España, tanto en varones como en mujeres, que se ha mantenido en la primera década del presente siglo, aunque a un menor ritmo<sup>384-386</sup>. Datos de nuestro país confirman que el coste global de la atención a la IC supone el 1,8-3,1% del total del presupuesto del SNS, correspondiendo el 73% de este gasto a la atención hospitalaria<sup>387</sup>. Como se desprende de nuestros resultados, cardiología y medicina interna son los responsables de más del 80% de las altas tras una hospitalización por IC, por los que es precisamente en estos servicios donde es más relevante poner en marcha las actuaciones necesarias para evitar el reingreso a corto y medio plazo<sup>388</sup>. Por otro lado, es precisamente en los servicios de urgencias donde se concentra la importante misión de atender en primer lugar a los pacientes con IC reagudizada, procurando el alta de los pacientes cuya situación clínica lo permita para evitar la hospitalización y su morbi-mortalidad asociada, siempre que se garantice una adecuada calidad de la atención para evitar una nueva visita a la urgencia a corto plazo.

Otro dato relevante es el peso específico que representa la IC en cada una de las especialidades. Así, cardiología es la que dispone de las técnicas más avanzadas para su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, en nuestro estudio la IC representa sólo el 15% de las altas de cardiología en el conjunto de las enfermedades del corazón. Posiblemente, y entre otras causas, esto explica porqué la IC no se ha constituido como una de las patologías de más relevancia dentro de especialidad de cardiología, lo que se traduce en el relativamente bajo número de profesionales que se han especializado en su asistencia, y en la mayoría de los casos sólo a tiempo parcial<sup>238</sup>. La

situación es diferente en medicina interna, donde la IC representa casi el 50% de todas las altas por enfermedades cardiovasculares, cifra que asciende hasta más del 60% en geriatría y en los servicios de urgencias. Con estos datos, debemos concluir que la asistencia coordinada entre las distintas especialidades resulta mandatoria.

Hay que destacar que aunque el perfil del paciente que ingresa habitualmente en cardiología se asemeja al propio de la IC-FER, el análisis de nuestros resultados revela que la mitad de los pacientes con IC-FER ingresaron en medicina interna (45,8%). Este hecho tiene gran relevancia, pues son estos pacientes los que se benefician de la adecuada optimización del tratamiento farmacológico (que ha demostrado mejoría pronóstica sólo en la IC-FER), antes del alta y durante el seguimiento ambulatorio, y los que precisan con más frecuencia la valoración de terapias avanzadas (dispositivos implantables, asistencias ventriculares, trasplante cardiaco). Por ello, se hace imprescindible la colaboración durante la propia hospitalización y de forma precoz tras el alta de estas dos especialidades, si queremos lograr una mejoría pronóstica global de la IC-FER. En cambio, la mayoría de los pacientes con IC-FEP (65,4%) ingresan en medicina interna, donde consideramos que pueden recibir un adecuado tratamiento a sus frecuentes comorbilidades. No obstante, en cardiología ingresa una proporción no despreciable de los mismos (22,9%), lo que recuerda de nuevo la necesidad del trabajo multidisciplinar.

Los recursos diagnósticos y terapéuticos empleados en cardiología, medicina interna y geriatría son diferentes, como reflejan diversos estudios realizados en pacientes que ingresan por IC en España y en otros países de nuestro entorno<sup>319,357</sup>. En general, y tras el ajuste por numerosas variables, existe un empleo mayor de medios diagnósticos (como el ecocardiograma y el cateterismo cardíaco) y terapéuticos (mayor ingreso en unidad de cuidados intensivos, empleo de betabloqueantes e indicaciones de revascularización coronaria) por parte de los cardiólogos. Las diferencias en el manejo de los pacientes entre cardiólogos, internistas y geriatras podría ser debida exclusivamente a las dispares características de los pacientes que

atienden: la mayor edad y las más frecuentes comorbilidades en los pacientes de medicina interna y geriatría condicionarían que éstos fueran objeto de un manejo más conservador, y con un menor uso de recursos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, esto no se confirma en estudios que han realizado un análisis multivariado individualizado para cada variable de diagnóstico y tratamiento, ajustando por aquellas covariables que podrían tener una influencia en la variable dependiente a estudio; tras el ajuste, el servicio donde el paciente ingresa permanece como una variable independiente que condiciona, en general, un mayor uso de recursos diagnósticos y terapéuticos en los servicios de cardiología<sup>319</sup>.

En cualquier caso, las frecuentes comorbilidades juegan un papel muy importante en las rehospitalizaciones de los pacientes con IC<sup>389</sup>. Por ello, si queremos reducir las hospitalizaciones debemos desarrollar estrategias sanitarias que aborden conjuntamente las condiciones clínicas cardiovasculares y no cardiovasculares acompañantes. Entre ellas, la insuficiencia renal crónica reagudizada es uno de los motivos más frecuentes de ingreso, representando en estos pacientes hasta el 15% de las hospitalizaciones totales en un año<sup>256,390</sup>. Los reingresos por IC no siguen una distribución lineal en el tiempo, sino que tienden a acumularse en el periodo posterior al diagnóstico (30%), así como en las fases más avanzadas de la enfermedad (50% del total de hospitalizaciones), lo que debe condicionar la estrategia de las intervenciones necesarias para su reducción<sup>391</sup>.

En cuanto a la asistencia del paciente que presenta una reagudización de la IC, los servicios de urgencias constituyen habitualmente el paso previo a la hospitalización. Sólo una pequeña proporción de los pacientes acuden en shock cardiogénico, requieren pruebas diagnósticas invasivas o precisan de tratamiento intravenoso inotrópico. Sin embargo, y aunque estas cifras pueden depender ampliamente del medio, sólo el 10-30% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias son dados de alta sin ingreso, siendo el resto hospitalizados<sup>388,392</sup>. Muchos de estos pacientes únicamente precisan de tratamiento diurético intensivo y



monitorización a corto plazo, por lo que es posible desarrollar estrategias conjuntas para evitar en los pacientes de bajo-intermedio riesgo el ingreso como desenlace final, dada la elevada morbi-mortalidad que ésta conlleva y su enorme coste socio-sanitario<sup>393</sup>. Los pacientes de alto riesgo, como son aquellos con inestabilidad hemodinámica, empeoramiento de la función renal, o elevación de los marcadores de daño miocárdico y mal pronóstico (troponinas), deben por el contrario ser hospitalizados. Se calcula que hasta el 50% de los pacientes son subsidiarios de permanecer en observación y recibir el tratamiento adecuado en los propios servicios de Urgencias, y que hasta el 75% de estos podrían ser dados de alta sin requerir hospitalización tras esta actuación protocolizada, con la necesaria coordinación social y asistencial al alta. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que aclaren con certeza la seguridad de esta estrategia, así como sus beneficios reales clínicos, en recursos y en costes.

El tratamiento de la descompensación de la IC es especialmente complejo, al no disponer de unas pautas universalmente aceptadas, y gozar las recomendaciones actuales de un nivel de evidencia bajo; de hecho, las primeras guías internacionales para su manejo clínico fueron publicadas en el año 2005<sup>394</sup>. Por ello, es de especial importancia en los servicios de urgencias establecer protocolos locales que homogenicen el abordaje agudo del síndrome. En este sentido, se ha publicado muy recientemente un Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con IC aguda<sup>395</sup>. Gracias al trabajo conjunto de los servicios de urgencias con las unidades de IC, es posible evitar en muchos casos el ingreso de los pacientes. Además, son cada vez más frecuentes las unidades de corta estancia, que permiten ingresos breves (habitualmente 2-3 días), minimizando la morbi-mortalidad inherente a la hospitalización, y que han demostrado su eficiencia en el manejo agudo de la IC<sup>396-398</sup>.

Martín-Sánchez et al, publicaron un artículo clave para entender el manejo diferencial de los pacientes con IC aguda en los servicios de urgencias españoles en función de la edad<sup>399</sup>. En este estudio de cohorte multicéntrico procedente del registro

EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency), con seguimiento prospectivo, se incluyeron a todos los pacientes con IC aguda de 29 servicios de urgencias españoles, dividiendo la muestra en cuatro grupos de edad (<65, 65-74, 75-84, ≥85 años). De los 5.819 pacientes incluidos, 4.424 pacientes (76,5%) precisaron finalmente ser hospitalizados. La edad media fue de 79,4±10,1 años, el 43,5% eran varones, y el 33,5% tenían 85 o más años, cifras semejantes a los resultados de nuestro estudio. Los autores encontraron una asociación positiva estadísticamente significativa del incremento de la edad de los grupos con ciertos factores de riesgo cardiovascular (HTA, fibrilación auricular y episodio previo de descompensación de la IC), la comorbilidad y los síndromes geriátricos (enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, demencia, incontinencia de esfínteres, déficit sensorial, y dependencia funcional basal grave), la presentación clínica, y los procedimientos diagnósticos (determinación de BNP y troponina) y terapéuticos (oxigenoterapia, diuréticos de asa en bolos) aplicados. En cambio, dicha asociación se mostró en el sentido contrario (hacia una menor presencia o utilización con el aumento de la edad) con algunos de los factores de riesgo (diabetes, dislipemia, tabaquismo activo, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y enfermedad valvular), pruebas diagnósticas (valoración por cardiología, ecocardiograma en el servicio de urgencias) y tratamientos aplicados (ventilación mecánica no invasiva e invasiva, diuréticos de asa en perfusión continua, nitroglicerina intravenosa, tratamiento inotrópico y mantenimiento del tratamiento con betabloqueantes, IECAs o ARA II). El 4,5% de los pacientes fallecieron durante el ingreso y el 8,8% a los 30 días, cifras claramente inferiores a las encontradas en nuestro estudio. Casi uno de cada cinco pacientes tuvieron que acudir al servicio de urgencias por cualquier causa durante el primer mes tras el alta. Los autores encontraron una asociación lineal estadísticamente significativa entre los grupos de edad y la probabilidad de ingreso hospitalario, así como la probabilidad de muerte tanto durante el ingreso como a los 30 días de seguimiento. Todo ello traduce la necesidad de un abordaje multidisciplinar y no solamente cardiológico, conforme avanza la edad, en el manejo clínico de los pacientes atendidos por IC aguda en los servicios de urgencias<sup>265</sup>.

La edad tan elevada de los pacientes que ingresan en cardiología, en medicina interna y en geriatría ha ocasionado que la decisión del ingreso en uno u otro servicio ya no se encuentre condicionada por el simple valor numérico, sino por otros factores más determinantes como son la presencia de comorbilidades y su complejidad, el estado funcional del paciente, y las necesidades terapéuticas que se prevé que van a ser necesarias durante la hospitalización<sup>319</sup>. En el caso de geriatría, el 25% de los pacientes de nuestro estudio tenían una edad igual o superior a 90 años, lo que obliga a ser exquisitos en el difícil equilibrio entre la agresividad de las medidas terapéuticas aplicadas y la situación biológica y funcional del paciente, y su sintomatología. No obstante, en la población nonagenaria es posible realizar procedimientos cardiovasculares complejos con suficientes garantías de seguridad y beneficio clínico<sup>400</sup>. Por ello, los reingresos en la población anciana merecen un análisis diferenciado. La fisiopatología de la descompensación de la IC en los pacientes de mayor edad puede estar en gran parte condicionada por las alteraciones derivadas del envejecimiento<sup>401</sup>. Éstas ocasionan una pérdida notable de la reserva funcional de los distintos órganos y sistemas, y los hacen más vulnerables a su descompensación ante estímulos poco lesivos. Es por ello más frecuente la presencia de IC-FEP, que tiene un origen multifactorial<sup>402</sup>. En cambio, en los más jóvenes la descompensación se asocia a estados más avanzados de la enfermedad, con mayor daño orgánico y funcional, agravado por una elevada prevalencia de hábitos de vida no cardiosaludables<sup>403</sup>. Estudios previos nos muestran la elevada prevalencia de fragilidad en los pacientes más ancianos (demencia, incontinencia, déficit sensorial, dependencia funcional grave), así como de las diversas comorbilidades<sup>298</sup>. Más de tres cuartas partes de los pacientes ancianos tienen 3 o más comorbilidades y, la mitad, más de cinco, con el consiguiente incremento de consumo de recursos hospitalarios, de la mortalidad y de los reingresos tras el alta del episodio agudo<sup>170,298</sup>. Las enfermedades agudas intercurrentes y, más frecuentemente, la reagudización de las enfermedades crónicas, puede poner en marcha la denominada cascada de la dependencia, que lleva asociada una elevada morbi-mortalidad<sup>404</sup>. La IC crónica, y su descompensación en forma de ingresos y reingresos, tiene una alta prevalencia especialmente en la población

anciana, ocasionando una elevada morbi-mortalidad y un frecuente deterioro funcional<sup>297,405,406</sup>.

A pesar de los avances farmacológicos, la mortalidad y los reingresos continúan siendo muy elevados en la IC<sup>339</sup>Error! Marcador no definido. Al igual que en muchas otras enfermedades crónicas, los resultados de los ensayos clínicos son difíciles de llevar a la práctica clínica, debido a problemas de adherencia al tratamiento y comorbilidades frecuentes no adecuadamente representadas en los ensayos clínicos, entre otros. La adherencia a las recomendaciones farmacológicas de las diversas guías internacionales es capaz de disminuir significativamente los reingresos por descompensación a corto plazo<sup>407</sup>. Sin embargo, en diversos ensayos clínicos (en condiciones más controladas y con pacientes seleccionados) y en amplios registros de IC (EHFS I, EHFS II, ADHERE, OPTIMIZE-HF, IMPROVEMENT) se ha constatado que el tratamiento aplicado a los pacientes es subóptimo tanto en las líneas farmacológicas empleadas como en las dosis alcanzadas<sup>301-304,408,409</sup>. Ello se debe a la necesidad de una cuidadosa dosificación y al temor a efectos indeseados, más que al desconocimiento de sus beneficios clínicos, lo que lleva en ocasiones a renunciar al tratamiento, no alcanzar la dosis objetivo o suspenderlo ante cualquier contratiempo. Sin embargo, esta optimización del tratamiento es posible, al menos en entornos especializados en el manejo de la IC. Crespo-Leiro et al, han publicado recientemente unos excelentes resultados sobre la adecuación a las recomendaciones terapéuticas de la Sociedad Europea de Cardiología para los pacientes con IC-FER, en una amplia muestra de pacientes en seguimiento por 27 hospitales españoles: se logró la administración de betabloqueantes, IECAs o ARA II, y ARM en el 93,3%, 92,6% y 74,5%, respectivamente<sup>410</sup>. Los pacientes que no los recibieron, la mayoría presentaba intolerancia o alguna contraindicación para su administración. La proporción de pacientes que recibió un dispositivo implantable si tenía indicación (desfibrilador o resincronizador cardiaco), fue igualmente muy elevada. Otra reciente publicación de Anguita et al, sobre pacientes de nuestro entorno en seguimiento en consultas generales de cardiología y medicina interna, mostró sin embargo un infratratamiento de los pacientes en este contexto

ambulatorio<sup>411</sup>. De igual forma, un subanálisis del registro español RICA nos muestra que el uso de betabloqueantes en medicina interna ha aumentado en la última década, aunque posiblemente aún queda margen de mejora<sup>412,413</sup>. De hecho, los autores demuestran en el estudio que la prescripción de betabloqueantes se asocia a una reducción de la mortalidad en estos pacientes con numerosas comorbilidades. Disponemos igualmente de publicaciones que confirman que, a pesar de que en atención primaria no es frecuente la optimización del tratamiento en la IC-FER, esta es posible con una adecuada seguridad<sup>414</sup>. Los programas de IC tienen protocolizada una mayor frecuencia de visitas tras la introducción de nuevos fármacos, lo que permite una estrecha valoración de los efectos farmacológicos producidos y de las posibles intolerancias o reacciones adversas, a la vez que favorece un control más estricto del cumplimiento terapéutico. Los resultados publicados por distintos grupos de nuestro entorno muestran claramente como, de esta forma, la optimización del tratamiento es posible con un adecuado nivel de seguridad. La mortalidad por IC ajustada por edad parece que está descendiendo progresivamente (hasta un 40%) en la mayoría de los países europeos durante los últimos 20 años, según un reciente estudio de Labiri et al<sup>415</sup>. Se han publicado resultados semejantes en estudios norteamericanos<sup>416</sup>. Los autores atribuyen como una de las principales causas la mejora en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la IC, aunque también podría estar influido por el descenso en paralelo de la mortalidad por cardiopatía isquémica.

Hay que destacar que existe un importante grado desconocimiento sobre lo que podemos considerar el tratamiento óptimo de los pacientes ancianos con IC<sup>10</sup>. Este grupo de edad se ha excluido de forma casi sistemática de los estudios clínicos aleatorizados, especialmente en los ensayos focalizados en la fase aguda (descompensación de la IC) o en los pacientes con IC-FER. Por este motivo, las principales guías internacionales no pueden hacer recomendaciones terapéuticas específicas para los pacientes ancianos, limitándose a referenciar la importancia de evaluar el estado funcional y biológico del paciente. En este sentido, Cherubini et al evidenciaron en el estudio PREDICT que, tras el análisis de 251 ensayos clínicos en IC,

una cuarta parte de ellos excluían a los pacientes por un corte arbitrario de edad, y que casi la mitad tenían algún criterio de exclusión que imposibilitaba la entrada en el estudio de pacientes ancianos<sup>417</sup>. La poca representación de los pacientes de mayor edad crea un vacío de evidencia que nos debe llevar a ser prudentes en las medidas aplicadas, siendo de extrema importancia la personalización del tratamiento, pero no justifica diferencias notables respecto a la atención prestada a los más jóvenes ni permite excusar que la asistencia prestada sea de peor calidad<sup>417</sup>.

A todo lo anterior se suma el habitual foco que los sistemas de salud ponen en las enfermedades agudas en detrimento de ahondar en el adecuado seguimiento y medidas terapéuticas de las enfermedades crónicas, en las que la coordinación entre los distintos niveles asistenciales juega un papel primordial<sup>418</sup>. Uno de los objetivos fundamentales para mejorar la calidad de la atención sanitaria y prevenir los reingresos es la colaboración entre los distintos niveles asistenciales implicados en la atención de los pacientes con IC. Su atención ambulatoria se ha fundamentado tradicionalmente en tres ámbitos de actuación diferentes y poco coordinados: el equipo de atención primaria, el cardiólogo ambulatorio, y el cardiólogo de hospital. Esto ocasiona retrasos y dificultades para un diagnóstico correcto, así como la multiplicación de la historia clínica del paciente, habitualmente diferente en cada uno de estos ámbitos asistenciales. De esta forma, es frecuente que existan inconsistencias en los diagnósticos, y una desalentadora falta de continuidad en los cuidados, cuyo mejor ejemplo es la falta de la conciliación del tratamiento farmacológico pautado al alta hospitalaria. Falces et al, mostró en un reciente artículo cómo esta integración es posible, mejorando la calidad diagnóstica de los pacientes (realización de un ecocardiograma en la práctica totalidad de los mismos) y la optimización del tratamiento pautado (tratamiento optimizado en el 74,1% de los pacientes, frente a un 32,5% en los pacientes atendidos exclusivamente por atención primaria)<sup>267</sup>. Esta integración entre modelos asistenciales no es más que una respuesta organizativa para facilitar la comunicación y el trabajo coordinado entre los distintos niveles asistenciales que participan en el cuidado de los pacientes, asegurando la continuidad asistencial y

una mejor calidad de la asistencia<sup>418,419</sup>. Por otro lado, la atención integrada permite identificar de una forma más eficiente a los pacientes más graves, subsidiarios de un manejo más especializado y de tratamiento avanzados en casos seleccionados, que se perderían entre los distintos niveles asistenciales ante la falta de la misma en el modelo convencional. La relevancia de la transición asistencial ha llevado a la *American Heart Association* a publicar en 2015 un documento que recoge sus fundamentos y elementos esenciales<sup>420</sup>.

La sintomatología del paciente refleja la respuesta al tratamiento y la estabilidad clínica a lo largo del tiempo. La monitorización de los síntomas y de los signos de la IC, en los que el propio paciente juega un papel esencial, es uno de los pilares fundamentales del seguimiento ambulatorio para evitar los reingresos. El empeoramiento sintomático supone la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas y predice la descompensación clínica. Formiga et al, identificaron que los factores de descompensación de la IC más frecuentes en nuestro entorno son las infecciones (principalmente las respiratorias), las arritmias, la anemia, y la falta de adherencia al tratamiento<sup>421</sup>. La mayoría de estos factores se pueden detectar y corregir precozmente si se cuenta con la colaboración activa del paciente. En este mismo estudio, los síntomas más frecuentes indicadores de la descompensación fueron la disnea (96%), los edemas (53%), el dolor torácico (24%) y la oliguria (20%). Existen igualmente numerosos modelos de predicción de la hospitalización por IC desarrollados con pacientes con IC de nuestro entorno<sup>422,423</sup>. Desde mediados de los años noventa, las primeras experiencias como la de Rich et al demostraron que era posible alcanzar resultados prometedores en la reducción de los reingresos por IC a través de programas especializados y multidisciplinarios de manejo de la insuficiencia cardíaca crónica, con la consiguiente reducción de coste e incremento de la calidad de vida<sup>210</sup>. En su conjunto, estos programas se consideran estrategias de gestión de enfermedades crónicas (*disease management programs*), dentro de los que se incluyen las unidades o programas especializados en IC, las visitas domiciliarias, la hospitalización a domicilio, los hospitales de día, la atención estructurada al alta

hospitalaria programada, el seguimiento telefónico y los sistemas de telemonitorización<sup>424</sup>. Sin embargo, es difícil generalizar su aplicación así como garantizar su beneficio, ya que no es posible en la mayoría de los casos discriminar cuál de todos los componentes de la intervención resulta ser más efectivo o explica la mayor parte del beneficio. En ocasiones, las intervenciones costosas y más complejas han demostrado igual o menor eficacia que aquellas más sencillas<sup>425</sup>. La clave de la eficacia de las intervenciones en las enfermedades crónicas posiblemente radique más en la actuación sobre todos los componentes principales de la enfermedad más que la complejidad de las actuaciones en sí misma<sup>426</sup>.

El programa UMIPIC, liderado por medicina interna, ofrece una atención integral y continuada a pacientes de edad avanzada, crónicos y complejos con IC, en 23 unidades distribuidas por todo el territorio nacional<sup>427</sup>. Uno de sus criterios de exclusión es la necesidad de seguimiento por parte de cardiología. El programa UMIPIC ha demostrado una notable disminución de la necesidad de ingresos o visitas a los servicios de urgencias por cualquier causa o por IC, aunque no las hospitalizaciones o la atención en urgencias por causas distintas a la IC, y de una forma coste-eficaz. Beneficios semejantes se han observado en programas liderados por medicina interna o geriatría en otros países<sup>210,428</sup>. Los pacientes incluidos en estos programas presentan una mayor edad media, menor prevalencia de cardiopatía isquémica, mayor FEVI, y comorbilidades más frecuentes y graves que las unidades lideradas por cardiología. Estas últimas también han demostrado claros beneficios clínicos en pacientes con IC de nuestro entorno<sup>220</sup>.

Como comentario a todo lo expuesto, no existe una solución única ni sencilla que resuelva el problema de las hospitalizaciones recurrentes en la IC. En la sanidad norteamericana, uno de cada cuatro pacientes dado de alta por IC reingresa antes de un mes<sup>429</sup>. Si tenemos en cuenta que la mediana de coste por ingreso es 9.923 dólares y que la IC es el motivo de reingreso más frecuente entre los beneficiarios del Medicare, nos encontramos ante uno de los mayores problemas económicos sanitarios



y de salud pública<sup>430</sup>. En 2012, los sistemas organizativos del Medicare y Medicaid comenzaron a penalizar financieramente a aquellos hospitales con tasas de reingreso a los 30 días por neumonía, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca mayores a las esperadas, lo que ha servido de estímulo para poner en marcha nuevas estrategias para reducir las hospitalizaciones recurrentes. Estas se pueden estructurar en 3 grupos: 1) medidas de mejora de la calidad y sistemas de monitorización de las mismas; 2) manejo de la medicación (conciliación terapéutica, educación de los pacientes); y 3) procedimientos de alta y seguimiento precoz (transición asistencial, cita de revisión precoz). La mayoría de los hospitales han implementado algunas o varias de estas medidas<sup>431</sup>. Como síntesis de todas ellas, Bradley et al describieron recientemente las 6 estrategias que habían servido para reducir la tasa de reingresos en varios hospitales norteamericanos<sup>432</sup>. Aunque la magnitud en reducción de reingresos derivado de cada una puede ser pequeño, el uso combinado de todas ellas puede permitir alcanzar el objetivo deseado. Recientemente, un documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Cirugía Torácica Cardiovascular establece los indicadores de calidad que deben presentar las unidades o programas de IC para mejorar sus resultados de práctica clínica<sup>433</sup>.



## 9. LIMITACIONES

---

Las bases de datos administrativas son altamente dependientes de la calidad de la codificación realizada. Esta se ve influida por la subjetividad para determinar el diagnóstico principal del episodio, la variabilidad en las codificaciones realizadas en distintos centros, y la multiplicidad de códigos y epígrafes para la IC. Asimismo, no se realiza una adecuada codificación de los episodios en IC-FEP e IC-FER y, por tanto, no se ha podido estudiar con la muestra que hubiéramos deseado. En nuestro estudio, la identificación de los diagnósticos se realizó mediante el empleo de la codificación CIE-9-MC, que puede no corresponderse con diagnósticos clínicos confirmados, y es incapaz de incorporar la información relativa a la gravedad de la enfermedad. Tampoco consideran la asistencia médica recibida por el paciente fuera del hospital, ni registran los eventos clínicos en la comunidad. Sería deseable que todos los estudios epidemiológicos basados en datos administrativos tuvieran una validación de calidad mediante una auditoría externa, y se analizara la correlación interobservador e intraobservador en la extracción y la codificación de la información.

El CMBD recoge muchas variables clínicas de interés, pero no es posible mediante su explotación el empleo de otras fuentes de información pronóstica que pueden resultar relevantes, sobre todo aquellas derivadas de las pruebas diagnósticas realizadas (péptidos natriuréticos y otros marcadores biológicos, parámetros ecocardiográficos, etc.).

En nuestro estudio se incluyen para su análisis todas las altas ocurridas en el seguimiento a un año, tras un primer ingreso por IC, que se encuentren incluidas en los diagnósticos principales del Área del Corazón. Sin embargo, en el caso concreto de las altas de los servicios de cardiología se han incluido en el seguimiento todas las altas producidas, lo que supone un sesgo de selección al comparar las variables de resultados entre los distintos servicios.



## 10. CONCLUSIONES

---

Nuestro estudio es el primero en España que realiza un análisis de la mortalidad intrahospitalaria, de los reingresos y de las estancias durante un seguimiento de un año tras una hospitalización por IC, utilizando como episodios índice todos los ingresos por IC durante un año (2012) registrados en el CMBD del SNS. Igualmente, es pionero en el análisis multinivel y por volumen de hospital en el contexto de la IC.

### A LOS OBJETIVOS PRINCIPALES

- Medicina interna es la especialidad donde ingresó una mayor proporción de los pacientes (64,3%) con diagnóstico principal de IC. La edad media de los pacientes fue de  $79,2 \pm 9,9$  años, y el 55,4% eran mujeres. En la IC sistólica (IC-FER) existe una mayor proporción de varones e historia previa de cardiopatía isquémica. En la IC diastólica (IC-FEP) destaca una mayor frecuencia de mujeres, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otras comorbilidades no cardiovasculares.
- La proporción de pacientes que falleció en el hospital en el episodio índice (primer ingreso en el año 2012) por IC fue del 9,2%. La razón de mortalidad intrahospitalaria estandarizada por riesgo (RAMER) fue del 9,52%.
- La mortalidad intrahospitalaria acumulada ascendió progresivamente al 10,40, 11,80 y 14,50% al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento del episodio índice. La mortalidad intrahospitalaria fue ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, en el episodio índice y durante todo el seguimiento.
- La probabilidad de reingreso fue del 10,0% al mes y del 19,5% a los 3 meses de seguimiento. Al año del evento índice, un tercio de los pacientes (33,5%) había presentado un reingreso hospitalario. La razón de reingreso estandarizada por

riesgo (RARER) al año de seguimiento fue del 31,82%. Más de un tercio del total de reingresos (37,2%) estuvieron ocasionados por IC crónica reagudizada.

- Se ocasionaron 688.950 estancias en el evento índice, y 614.855 estancias adicionales asociadas a los reingresos durante el año de seguimiento.

## **A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- la IC diastólica (IC-FEP) presentó significativamente menor mortalidad intrahospitalaria en comparación con cualquiera de las otras categorías de IC, y en todos los periodos de tiempo considerados en el análisis. Por otro lado, la IC sistólica (IC-FER) mostró una mayor probabilidad de reingreso respecto a la IC diastólica durante todo el año de seguimiento. Estas diferencias en mortalidad y reingresos no se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER).
- Las variables independientes con mayor asociación a la mortalidad intrahospitalaria en el evento índice fueron el ictus (OR 5,87), el cáncer metastático-leucemia aguda-otros cánceres graves (OR 3,34), la insuficiencia cardio-respiratoria y shock (OR 2,44), el infarto agudo de miocardio (OR 2,34) y la insuficiencia renal (OR 2,08).
- Las variables independientes más asociadas al reingreso al año del evento índice fueron la enfermedad cardíaca valvular y reumática (OR 1,44), la aterosclerosis coronaria o angina (OR 1,41), y la diabetes mellitus o sus complicaciones asociadas (OR 1,3).
- Cardiología presentó una mortalidad intrahospitalaria significativamente inferior a medicina interna, geriatría, UCE+URG y otros servicios, tanto en el evento índice como al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento (excepto respecto a UCE+URG al año, con el que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo, la tasa de reingresos de cardiología fue

significativamente superior a medicina interna, geriatría y otros servicios al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento (al año, la diferencia también alcanza la significación respecto a UCE+URG). Estas diferencias en mortalidad y reingresos no se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER).

- La tasa de mortalidad intrahospitalaria en el evento índice y al año de seguimiento casi se duplica entre diferentes CC.AA. Al mes y al año de seguimiento, existió una variación relativa del riesgo de reingreso del 34,15% y del 42,6%, respectivamente, entre distintas CC.AA.
- La tipología de hospital 1 tiene una mortalidad intrahospitalaria en el evento índice, al mes, a los 3 meses y al año de seguimiento significativamente superior a las tipologías 2-4. Respecto a los reingresos a los 3 meses y al año, las tipologías 2-4 muestran unas tasas homogéneas entre sí y significativamente superiores a la tipología 1. Estas diferencias en mortalidad y reingresos se confirmaron en el ajuste multinivel (RAMER y RARER). Como la diferencia entre la tipología 1 y el resto es que en la primera no existe un servicio de cardiología con entidad propia, la existencia del mismo está asociada a una mayor probabilidad de supervivencia en el manejo de los pacientes con IC.
- En los hospitales de mayor volumen ( $\geq 340$  episodios de IC al año) frente a los de menor volumen ( $< 340$  episodios de IC al año) el RAMER y el RARER son más homogéneos. Tanto las tasas brutas como las ajustadas (RAMER y RARER) muestran en los primeros una menor mortalidad, mientras que la probabilidad de reingreso es mayor.





## 11. BIBLIOGRAFÍA

---

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877-89.
2. Rodríguez-Artalejo F, Guallar P, Rodríguez C, Montoto C, Ortega A, Nieto A, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:1274-9.
3. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol*. 2001;87:1417-9.
4. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. 2003;89:49-53.
5. Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
6. Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it?. *Eur Heart J*. 2001;22:623-6.
7. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-27.
8. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:361-71.
9. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-69.

11. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th edition. Boston, Mass: Little & Brown; 1994.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
14. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:132-43.
15. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.
16. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
17. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:180-95.
18. Frigerio M, Oliva F, Turazza FM, Bonow RO. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2003;91(9A):4F-9F.
19. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med*. 2003;138:907-16.
20. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2:105-12.

21. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
22. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure; the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614-9.
23. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151:40-5.
24. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421-8.
25. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
26. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertomeu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:611-9.
27. Gallego Catalán JA, García Domínguez S, Anaya Casbas MT, Alvarez Pardo JL, Aznar Giménez R, Córdoba García R. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en el anciano. *Aten Primaria*. 1994;14:624-6.
28. Galindo Ortego G, Cruz Esteve I, Real Gatus J, Galván Santiago L, Monsó Lacruz C, Santafé Soler P. Pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en Atención Primaria: envejecimiento, comorbilidad y polifarmacia. *Aten Primaria*. 2011;43:61.
29. Carmona M, García-Olmos LM, Alberquilla A, Muñoz A, García-Sagredo P, Somolinos P. Heart failure in the family practice: a study of the prevalence and co-morbidity. *Fam Pract*. 2011;28:128-33.
30. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563-70.

31. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Belue R, Rodondi N, Garcia M, et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the Health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail*. 2008;1:125-33.
32. Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, Astor B, Bertoni AG, Chang PP, et al. Prediction of incident heart failure in general practice: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circ Heart Fail*. 2012;5:422-9.
33. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
34. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18-28.
35. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
36. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070-7.
37. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6.
38. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308-39.
39. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
40. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171:384-94.

41. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641-9.
42. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2009;2:253-61.
43. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20.
44. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012;33:1742-9.
45. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011;89:265-72.
46. Respress JL, van Oort R., Li N. Role of RyR2 phosphorylation at S2814 during heart failure progression. *Circ Res*. 2012;110:1474-83.
47. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1552-62.
48. Villard E, Perret C, Gary F. A genome-wide association study identifies loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32:1065-76.
49. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;362:228-38.
50. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*. 2011;378:704-12.
51. Verloop WL, Breeftink MM, Nap A, Bots ML, Velthuis BK, Appelman YE, et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Left Ventricle Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1429-37.
52. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9.
53. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*. 2005;331:1379.

54. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005.
55. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-6.
56. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:518-27.
57. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124:2865-73.
58. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:963-7.
59. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:571-6.
60. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38:101-13.
61. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53.
62. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011;97:959-63.
63. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:729-34.
64. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute

- dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2062-76.
65. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35:419-25.
  66. Marwick TH, Raman SV, Carro I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:429-39.
  67. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
  68. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:857-64.
  69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:220-7.
  70. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79.
  71. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-93.
  72. Manzano L, Escobar C, Cleland JG, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1097-103.
  73. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37.
  74. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:416-24.

75. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5:283-300.
76. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32:799-809.
77. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31:794-805.
78. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24.
79. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
80. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17:115-9.
81. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. *Eur Heart J.* 2013;34:1448-58.
82. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315-22.
83. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:573-80.
84. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119:515-23.



85. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and b-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:1206-13.
86. de Teresa E. Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:34-44.
87. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006;27:1431-9.
88. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003178.
89. Allen LA, Turer AT, Dewald T, Stough WG, Cotter G, O'Connor CM. Continuous versus bolus dosing of furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105:1794-7.
90. Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP, Hollis IB, Rodgers JE, Van Bakel AB. Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:188-93.
91. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
92. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1031-42.
93. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2296-304.
94. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisis C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail*. 2010;16:922-30.
95. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533-43.

96. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al; Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2000;343:246-53.
97. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;111:1487-91.
98. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8:741-8.
99. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
100. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
101. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
102. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100:2312-8.
103. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
104. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.

105. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-21.
106. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
107. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
108. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295-302.
109. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
110. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
111. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13.
112. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
113. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30:2186-92.
114. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart

- failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
115. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
  116. Hernandez AF, Mi X, Hammill BG, Hammill SC, Heidenreich PA, Masoudi FA, et al. Associations between aldosterone antagonist therapy and risks of mortality and readmission among patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA*. 2012;308:2097-107.
  117. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2012;9:e131-e139.
  118. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
  119. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89.
  120. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].
  121. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
  122. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
  123. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
  124. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-21.

125. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
126. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840-8.
127. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
128. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752-60.
129. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
130. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011;32:2507-15.
131. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. 2011;32:2395-404.
132. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
133. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
134. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.

135. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30.
136. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.
137. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9.
138. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:107-14.
139. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013;309:1125-35.
140. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69.
141. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31:824-31.
142. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83:52-60.
143. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004;363:1751-6.
144. Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, Kraus WE, Felker GM, Donahue M, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in

- heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:258-66.
145. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al; American Heart Association; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1928-52.
  146. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J*. 2008;155:339-47.
  147. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2012;126:1784-1800.
  148. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43.
  149. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
  150. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
  151. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435-43.

152. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
153. Hasin T, Marmor Y, Kremers W, Topilsky Y, Severson CJ, Schirger JA, et al. Readmissions after implantation of axial flow left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:153-63.
154. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:141-56.
155. Forest SJ, Bello R, Friedmann P, Casazza D, Nucci C, Shin JJ, et al. Readmissions after ventricular assist device: etiologies, patterns, and days out of hospital. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1276-81.
156. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:555-64.
157. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, et al. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:584-603.
158. Alonso-Pulpon L, Segovia J. Aspectos organizativos contemporáneos del trasplante cardiaco: visión del clínico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(B):21-6.
159. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2012;308:2108-17.
160. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail*. 2010;3:477-85.
161. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
162. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.



163. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail.* 2011;17:634-42.
164. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:781-91.
165. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92.
166. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1268-77.
167. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131:34-42.
168. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail.* 2014;7:740-51.
169. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8:33-40.
170. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124:136-43.
171. Montero Pérez-Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Román Sánchez P, García Alegría J, Forteza-Rey J; Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210:149-58.
172. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med.* 2008;121:726-32.

173. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
174. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
175. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF; a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:103-12.
176. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1657-65.
177. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68.
178. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-9.
179. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306:1669-78.
180. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1695-1702.
181. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Casper ML, Anda RF, Livengood JR. National trends in the initial hospitalization for heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:270-5.
182. Westert GP, Lagoe RJ, Keskimaki I, Leyland A, Murphy M. An international study of hospital readmissions and related utilization in Europe and the USA. *Health Policy*. 2002;61:269-78.
183. Kozak LJ, DeFrances CJ, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2004 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat*. 2006;13:1-209.

184. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure. Problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:391-403.
185. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, et al.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:473-81.
186. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296:2209-16.
187. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1:91-7.
188. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:281-91.
189. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374:543-50.
190. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27:65-75.
191. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:86-96.
192. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-7.
193. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail.* 2011;4:27-35.
194. Bosseau C, Galli E, Donal E. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced EJ. *Heart.* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print].

195. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:180-7.
196. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, et al; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:2791-8.
197. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-Btype natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2090-100.
198. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart. *J Card Fail*. 2011;17:613-21.
199. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009;158:422-30.
200. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507-14.
201. Atienza F. ¿Es la solución la optimización de los medios a nuestro alcance? Las Unidades de Insuficiencia Cardíaca. En: de Teresa E, Anguita M, eds. *Insuficiencia Cardíaca. Datos para el debate*, 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A., 2002;271-287.
202. Jaarsma T. Health care professionals in a heart failure team. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:343-9.
203. Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silberg S, Aznar J, et al; en nombre del Council for Cardiology Practice de la Sociedad Europea de Cardiología. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1170-8.
204. Lupón J. Unidades de insuficiencia cardíaca: ¿por qué?. En: Lupón J, ed. *Unidades de Insuficiencia Cardíaca*, 1.ª ed. Madrid: Acción Médica Grupo, 2006;1-10.

205. Atienza F, Anguita M, Martinez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, et al. PRIC Study Group. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:643-52.
206. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ.* 2001;323:715-8.
207. Shah NB, Der E, Ruggerio C, Heidenreich PA, Massie BM. Prevention of hospitalizations for heart failure with an interactive home monitoring program. *Am Heart J.* 1998;135:373-8.
208. West JA, Miller NH, Parker KM, Senneca D, Ghandour G, Clark M, et al. A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. *Am J Cardiol.* 1997;79:58-63.
209. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart.* 1998;80:442-6.
210. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995;333:1190-5.
211. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:725-32.
212. Hanumanthu S, Butler J, Chomsky D, Davis S, Wilson JR. Effect of a heart failure program on hospitalization frequency and exercise tolerance. *Circulation.* 1997;96:2842-8.
213. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thieman DR, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:471-80.
214. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet.* 1999;354:1077-83.

215. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*. 2002;105:2861-6.
216. Azevedo A, Pimenta J, Dias P, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Effect of a heart failure clinic on survival and hospital readmission in patients discharged from acute hospital care. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:353-9.
217. Stewart S, Horowitz JD. Detecting early clinical deterioration in chronic heart failure patients post-acute hospitalisation-a critical component of multidisciplinary, home-based intervention? *Eur J Heart Fail*. 2002;4:345-51.
218. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*. 2003;24:1014-23.
219. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, Walsh HJ, Muncaster S, Whalley GA, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J*. 2002;23:139-46.
220. Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:374-80.
221. Thompson DR, Roebuck A, Stewart S. Effects of a nurse-led, clinic and home-based intervention on recurrent hospital use in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:377-84.
222. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:83-9.
223. Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, Van Ostaeyen D, Pohl EC, Browner WS, et al. Improving guideline adherence: a randomized trial evaluating strategies to increase beta-blocker use in heart failure. *Circulation*. 2003;107:2799-804.
224. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Sadaniantz A, Gorham N, et al. Randomized, controlled evaluation of short- and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial. *Circulation*. 2004;110:1450-5.
225. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ*. 2005;331:425.

226. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:179-85.
227. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere M, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1259-66.
228. Morcillo C, Valderas JM, Aguado O, Delás J, Sort D, Pujadas R, et al. Evaluación de una intervención domiciliaria en pacientes con insuficiencia cardíaca. Resultados de un estudio aleatorizado. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:618-25.
229. Inglis SC, Pearson S, Treen S, Gallasch T, Horowitz JD, Stewart S. Extending the horizon in chronic heart failure: effects of multidisciplinary, home-based intervention relative to usual care. *Circulation*. 2006;114:2466-73.
230. Grancelli HO. Programas de tratamiento en la insuficiencia cardíaca. Experiencias del Estudio DIAL. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:15-22.
231. Philips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358-67.
232. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for readmission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810-9.
233. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*. 2004;25:1570-95.
234. Ojeda S, Anguita M, Delgado M, Atienza F, Rus C, Granados AL, et al. Short- and long-term results of a programme for the prevention of readmissions and mortality in patients with heart failure: are effects maintained after stopping the programme? *Eur J Heart Fail*. 2005;7:921-6.
235. Aldamiz-Echevarría Iraúgui B, Muñiz J, Rodríguez-Fernández JA, Vidán-Martínez L, Silva-César M, Lamelo-Alfonsín F, et al. Ensayo clínico aleatorizado y controlado para valorar una intervención por una unidad de hospitalización domiciliaria en la reducción de reingresos y muerte en pacientes dados de alta del hospital tras un ingreso por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:914-22.

236. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardiaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:283-93.
237. Jaarsma T, Strömberg A, De Geest S, Fridlund B, Heikkilä J, Martensson J, et al. Heart failure management programmes in Europe. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2006;5:197-205.
238. Castro-Beiras A, Anguita-Sánchez M, Comín J, Vázquez-Rodríguez JM, de Frutos T, Muñiz J. Organización de la atención a la insuficiencia cardiaca en España: unidades existentes y características. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:633-5.
239. Piepoli MF, Binno S, Corrà U, Seferovic P, Conraads V, Jaarsma T, et al. ExtraHF survey: the first European survey on implementation of exercise training in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:631-8.
240. Registro de altas de hospitalización (CMBD) del Sistema Nacional de Salud. Glosario de términos y definiciones. Instituto de Información Sanitaria. MSSSI. Enero de 2012 [citado 01 Septiembre 2015]. Disponible en: <http://pestadistico.mpsi.es>.
241. <http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/content.aspx?id=46496>. Consultado el 01.09.15. Specifications manual for national hospital inpatient quality measures, version 4.2b. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), The Joint Commission; 2013 Jan. various p.
242. Measures Updates and Specifications: Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia 30-Day Risk-Standardized Mortality Measure (Version 7.0). Yale New Haven Health Services Corporation/Center for Outcomes Research and Evaluation (YNHHSC/CORE). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). March 2013.
243. Measures Updates and Specifications Report Hospital-Level 30-Day Risk-Standardized Readmission Measures. Acute Myocardial Infarction - Version 7.0. Heart Failure - Version 7.0. Pneumonia - Version 7.0. Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Version 3.0. Stroke - Version 3.0. Yale New Haven Health Services Corporation/Center for Outcomes Research & Evaluation (YNHHSC/CORE). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). March 2014.
244. Registro RECALCAR. La atención al paciente con cardiopatía en el Sistema Nacional de Salud. Recursos, actividad y calidad asistencial Informe 2014. <http://www.secardiologia.es/cientifico/registros/5037-recalcar>.



245. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Cardiovascular health and services in Ontario. An ICES atlas [consultado 12 Jun 2012]. Toronto: ICES; 1999. Disponible en: [http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site\\_id=1&org\\_id=67&morg\\_id=0&gsec\\_id=0&item\\_id=1390&type=atlas](http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site_id=1&org_id=67&morg_id=0&gsec_id=0&item_id=1390&type=atlas).
246. Sendra Gutiérrez JM, Sarría Santamera A, Iñigo Martínez J. Desarrollo de un modelo de ajuste por el riesgo para el infarto agudo de miocardio en España. Comparación con el modelo de Charlson y el modelo ICES. Aplicaciones para medir resultados asistenciales. Rev Esp Salud Publica. 2006;80:665-77.
247. Iezzoni LI. Dimensions of risk. En: Iezzoni LI, editor. Risk adjustment for measuring health care outcomes. 2.a ed. Ann Arbor: Health Administration Press; 1997. p. 43-168.
248. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Cardiovascular health services in Ontario. An ICES Atlas [citado 01 Sep 2015]. Ontario: ICES; 1999. Disponible en: [http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site\\_id=1&org\\_id=67&morg\\_id=0&gsec\\_id=0&item\\_id=1390&type=atlas](http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site_id=1&org_id=67&morg_id=0&gsec_id=0&item_id=1390&type=atlas).
249. Rasbash J, Steele F, Browne W, Prosser B. A user's guide to MLwin 2.0. London: Institute of Education, Multilevel Models Projects; 2004. p. 113-5.
250. Ferreira-González I, García del Blanco B, Marsal Mora JR, Ribera Solé A, Cascant Castelló P, Martí G, et al. Perfil clínico y angiográfico de los pacientes sometidos actualmente en España a la implantación de stent coronario liberador de fármacos. Variabilidad de sus indicaciones off-label. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/12 [citado 01 Sep 2015]. Disponible en: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/stent\\_liberador\\_farmacos\\_pcsns\\_aatrm09.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/stent_liberador_farmacos_pcsns_aatrm09.pdf)
251. Larsen K, Petersen JH, Budtz-Jorgensen E, Endahl L. Interpreting parameters in the logistic regression model with random effects. Biometrics. 2000;56:909-14.
252. Jiménez-Puente A, Perea-Milla E, Rivas-Ruiz F. Distribución y tendencia de los fallecimientos en el medio hospitalario en España. Rev Esp Salud Pública. 2006;80:377-85.
253. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Mirallès J, Gich-Saladich I, Wensing M, Verdú-Rotellar JM. Tendencias y variables predictoras de hospitalización,

- reingreso y duración de la estancia hospitalaria en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp*. 2013;213:1-7.
254. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829-33.
  255. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heartfailure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1793-800.
  256. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, Merlino L, Maggioni AP. Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:729-36.
  257. Yetano J, Izarzugaza I, Aldasoro E, Ugarte T, López-Arbeloa G, Aguirre U. Calidad de las variables administrativas del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. *Rev Calid Asist*. 2008;23:216-21.
  258. Kumler T, Gislason GH, Kirk V, Bay M, Nielsen OW, Køber L, et al. Accuracy of a heart failure diagnosis in administrative registers. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:658-60.
  259. Quach S, Blais C, Quan H. Administrative data have high variation in validity for recording heart failure. *Can J Cardiol*. 2010;26:306-12.
  260. Yetano J, Larraudogoitia E. Documentación clínica. Aspectos legales y fuente de información para las bases de datos hospitalarias. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:2C-11C.
  261. Romano PS, Mark DH. Bias in the coding of hospital discharge data and its implications for quality assessment. *Med Care*. 1994;32:81-90.
  262. Campbell SE, Campbell MK, Grimshaw JM, Walker AE. A systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health Med*. 2001;23:205-11.
  263. Kiyota Y, Schneeweiss S, Glynn RJ, Cannuscio CC, Avorn J, Solomon DH. The accuracy of Medicare claims-based diagnosis of acute myocardial infarction: estimating positive predictive value based on review of hospital records. *Am Heart J*. 2004;148:99-104.
  264. Saczynski JS, Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, Cutrona SL, Dodd KS, et al. A systematic review of validated methods for identifying heart failure using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(Suppl 1):129-140.

265. Jacob J, Llopis F, Palom X, Bardes I. Los médicos de urgencias también llaman a la puerta de la ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:332.
266. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States. Risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA*. 2009;302:767-73.
267. Falces C, Andrea R, Heras M, Vehí C, Sorribes M, Sanchis L, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:564-71.
268. Forman DE, Rich MW. Heart failure in the elderly. *Congest Heart Fail*. 2003;9:311-21.
269. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Valor pronóstico de la troponina en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias hospitalarios españoles: estudio TROPICA (TROPOnina en Insuficiencia Cardiaca Aguda). *Med Clin (Barc)*. 2013;140:145-51.
270. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009;30:478-86.
271. Palanca Sánchez I, Castro Beiras A, Macaya Miguel C, Elola Somoza J, Bernal Sobrino JL, Paniagua Caparró s JL; Grupo de Expertos. Unidades asistenciales del área del corazón: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. p. 28.
272. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 7.
273. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas. Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cardiovasculares en los hospitales del SNS, 2009 [consultado 12 Oct 2015]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
274. Ortiún V, Callejón M. Buen gobierno para conciliar la deseabilidad del Estado del Bienestar con la mejora de la productividad. En: Ortiún V, editor. *El buen gobierno sanitario*. Madrid: Springer Healthcare Communications; 2009. p. 69-83.
275. Braunwald E. Shattuck lecture. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.

276. Bradley E, Webster T, Baker D, La Pan K, Lipson D, Stone R, et al. Translating research into practice: Speeding the adoption of innovative health care programs. The Commonwealth Fund, July 2004 [consultado 12 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.commonwealthfund.org/Publications/Issue-Briefs/2004/Jul/Translating-Research-into-Practice-Speeding-the-Adoption-of-Innovative-Health-Care-Programs.aspx>.
277. Bradley EH, Curry LA, Ramanadhan S, Rowe L, Nembhard IM, Krumholz HM. Research in action: using positive deviance to improve quality of health care. *Implement Sci*. 2009;4:25.
278. Krumholz HM, Brindis RG, Brush JE, Cohen DJ, Epstein AJ, Furie K, et al. Standards for statistical models used for public reporting of health outcomes: an American Heart Association scientific statement from the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Writing Group. *Circulation*. 2006;113:456-62.
279. Krumholz HM, Merrill AE, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:407-13.
280. Krumholz HM. Medicine in the era of outcomes measurement. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:141-3.
281. Krumholz HM, Normand S-LT, Galusha DH. Risk-adjustment models for AMI and HF: 30-day mortality: report prepared for the Centers for Medicare & Medicaid Services. 2005 [consultado 12 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.qualitynet.org>
282. Krumholz HM, Wang Y, Mattera JA, Wang Y, Han LF, Ingber MJ, et al. An administrative claims model suitable for profiling hospital performance based on 30-day mortality rates among patients with an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:1683-92.
283. Bernheim SB, Lin Z, Grady JN. 2011 Measures Maintenance Technical Report: acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia 30-day risk-standardized readmission measures: report prepared for the Centers for Medicare & Medicaid Services, 2011 [consultado 12 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.qualitynet.org>
284. Davis K, Taylor B, Furniss D. Narrative account of tracking the rural domestic violence survivors journey: a feminist approach. *Health Care Women Int*. 2001;22:333-47.

285. Normand SLT, Glickman ME, Gatsonis CA. Statistical methods for profiling providers of medical care: issues and applications. *J Am Stat Assoc.* 1997;92:803-14.
286. Shahian DM, Normand SL, Torchiana DF, Lewis SM, Pastore JO, Kuntz RE, et al. Cardiac surgery report cards: comprehensive review and statistical critique. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:2155-68.
287. Goldstein H, Spiegelhalter DJ. League tables and their limitations: statistical aspects of institutional performance. *J Royal Stat Soc.* 1996;159:385-444.
288. Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J.* 2005;26:2413-21.
289. Barreiro M, Velasco E, Renilla A, Torres F, Martín M, de la Hera JM. Grado de conocimiento sobre su enfermedad cardiaca entre los pacientes hospitalizados. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:229-30.
290. Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J.* 2004;25:300-7.
291. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K. Incidence of heart failure in Eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J.* 1992;13:588-93.
292. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Community study). *Am J Cardiol.* 2008;101:1016-22.
293. Levy D, Kenchiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
294. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Meyer TE, Pezzella S. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med.* 2005;118:728-34.
295. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al.; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:697-705.

296. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e535.
297. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
298. Ahluwalia SC, Gross CP, Chaudhry SI, Leo-Summers L, Van Ness PH, Fried TR. Change in comorbidity prevalence with advancing age among persons with heart failure. *J Gen Intern Med*. 2011;26:1145-51.
299. Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:309-16.
300. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226-33.
301. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2. Treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:464-74.
302. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36.
303. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
304. Gheorghade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296:2217-26.

305. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1887-94.
306. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 ;39:1780-6.
307. Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:48-53.
308. Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Montserrat-Coll J, Peñafiel-Verdú P, Pastor-Pérez F, et al. Determinantes clínicos y valor pronóstico de la hemoglobina en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sistólica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:597-606.
309. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Garcia-Acuña JM, Mazon Ramos P, Virgos Lamela A, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart*. 2006;92:780-4.
310. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
311. de Mora-Martín M, Pérez-Ruiz JM, Delgado-Prieto JL, Urbano-Carrillo CA. Comorbidity in patients admitted to a department of cardiology due to heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:75.
312. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-56.
313. Anguita Sánchez M; investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbilidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
314. Rodríguez Roca GC, Barrios Alonso V, Aznar Costa J, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Escobar Cervantes C, et al. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca crónica asistidos en Atención Primaria. Estudio CARDIOPRES. *Rev Clin Esp*. 2007;207:337-40.

315. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, Del Alamo-Alonso A, et al. Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:373-83.
316. Galindo Ortego G, Esteve IC, Gatus JR, Santiago LG, Lacruz CM, Soler PS. Pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en Atención Primaria: envejecimiento, comorbilidad y polifarmacia. *Aten Primaria*. 2011;43:61-7.
317. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM*. 2014;107:989-94.
318. De Rivas Otero B, Permanyer-Miralda G, Brotons Cuixart C, Aznar Costa J, Sobreviela Blázquez E. Perfil clínico y patrones de manejo en los pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos ambulatoriamente en España: estudio INCA (Estudio Insuficiencia Cardiaca). *Aten Primaria*. 2009;41:394-401.
319. García Castelo A, Muñiz García J, Sesma Sánchez P, Castro Beiras A. Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en paciente ingresados por insuficiencia cardíaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:49-56.
320. Riesgo A, Herrero P, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Bragulat E. et al., grupo EAFHE. Influencia del sexo del paciente en la forma de presentación y en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de Urgencias españoles. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:671-7.
321. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-9.
322. Shah RU, Tsai V, Klein L, Heidenreich PA. Characteristics and outcomes of very elderly patients following first hospitalization for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:301-7.
323. Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M, Jacob J, Llorens P, Miró O, et al. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2012;155:81-6.
324. Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles:



- Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27:11-22.
325. Lee CS, Chien CV, Bidwell JT, Gelow JM, Denfeld QE, Masterson Creber R, et al. Comorbidity profiles and inpatient outcomes during hospitalization for heart failure: an analysis of the U.S. Nationwide inpatient sample. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:73.
326. Van Jaarsveld CHM, Ranchor AV, Kempen GIJM, Coyne JC, Van Veldhuisen DJ, Sanderma R. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged >57 years: incidence and long-term survival. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:23-30.
327. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-62.
328. Lupón J, González B, Santa-eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Implicación pronóstica de la fragilidad y los síntomas depresivos en una población ambulatoria con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:835-42.
329. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, Bartalucci F, Del Bianco L, Mangani I, et al. Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:390-5.
330. Uchmanowicz I, Łoboz-Rudnicka M, Szeląg P, Jankowska-Polańska B, Łoboz-Grudzień K. Frailty in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:266-73.
331. Formiga F, Chivite D, Conde A, Ruiz-Laiglesia F, Franco AG, Bocanegra CP, et al. Basal functional status predicts three-month mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients - the prospective RICA study. *Int J Cardiol*. 2014;172:127-31.
332. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol*. 2014;37:725-32.
333. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
334. Tu JV, Nardi L, Fang J, Liu J, Khalid L, Johansen H; Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. National trends in rates of death and hospital

- admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ*. 2009;180:E118-E125.
335. Psotka MA, Teerlink JR. Strategies to prevent postdischarge adverse events among hospitalized patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013;9:303-20.
  336. Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, De la Fuente Cid R, Lado Lado FL, Hernández Fernández L, Rodríguez López I. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardiaca. *An Med Interna*. 2008;25:256-61.
  337. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology*. 2007;108:73-8.
  338. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidán MT, Normand SL, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA*. 2010;303:2141-7.
  339. Heidenreich PA, Sahay A, Kapoor JR, Pham MX, Massie B. Divergent trends in survival and readmission following a hospitalization for heart failure in the Veterans Affairs health care system 2002 to 2006. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:362-8.
  340. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:239-48.
  341. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1689-94.
  342. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-17.
  343. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich IJ, Wensing M, Verdú-Rotellar JM. Supervivencia de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica del área mediterránea. Un estudio de base poblacional. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:539-44.
  344. De Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a

- general practice population of 696.884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:295-302.
345. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:303-14.
  346. MacIntyre K, Capewell MD, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102:1126-31.
  347. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 2007;167:490-6.
  348. Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J.* 2005;26:2251-8.
  349. Parashar S, Katz R, Smith NL, Arnold AM, Vaccarino V, Wenger NK, Gottdiener JS. Race, gender, and mortality in adults  $\geq 65$  years of age with incident heart failure (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2009;103:1120-7.
  350. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al; MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1088-96.
  351. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and current practices in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:14A-19A.
  352. Varela Román A, Grigorian Shamagian L, Bandín Diéguez MA, Rigueiro Veloso P, González-Juanatey JR. Influencia del sexo en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada o deprimida. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1171-80.
  353. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:473-9.

354. Mahjoub H, Rusinaru D, Soulie` re V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:78-84.
355. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jiménez-Navarro M, Crespo M, et al. Differences in outcome of heart failure with preserved or depressed systolic function in patients older than 70 years who receive beta blockers. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:22-8.
356. Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E, Vidal Perez R, Teijeira-Fernandez E, Varela Roman A, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J.* 2008;156:1184-90.
357. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP, et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, manage and outcome patients hospitalized for heart failure. The OSCUR study. *Eur Heart J.* 2001;22:596-604.
358. Conard MW, Heidenreich P, Rumsfeld JS, Weintraub WS, Spertus J, Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Patient-reported economic burden and the health status of heart failure patients. *J Card Fail.* 2006;12:369-74.
359. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal de Años Anteriores [consultado 12 octubre 2015] <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdAnteriores.htm>
360. Formiga F, Chivite D, Manito N, Mestre AR, Llopis F, Pujol R. Admission characteristics predicting longer length of stay among elderly patients hospitalized for decompensated heart failure. *Eur J Intern Med.* 2008;19:198-202.
361. García-González P, Fácila Rubio L, Montagud V, Chacón-Hernández N, Fabregat-Andrés Ó, Morell S. Predictores de hospitalización prolongada en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:62-3.
362. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLE. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98-106.
363. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.

364. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Orsio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:767-75.
365. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000: El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
366. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-52.
367. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
368. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñiz J, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio: relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:935-42.
369. Rodríguez Roca GC, Artigao Ródenas LM, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, Lou Arnal S, et al. Control de la hipertensión arterial en la población española  $\geq 65$  años asistida en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:359-66.
370. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
371. Variaciones en la Práctica Médica (VPM) [www.atlasvpm.org](http://www.atlasvpm.org). Zaragoza (España): Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - Instituto Investigación Sanitaria Aragón. Angulo Pueyo E, Ridao Lopez M, Martínez Lizaga N, Seral Rodríguez M, Bernal-Delgado E, por el grupo Atlas VPM. Atlas de variaciones en la práctica médica en Hospitalizaciones Potencialmente Evitables por Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el Sistema Nacional de Salud, Mayo 2015; Disponible en: <http://www.atlasvpm.org/atlas-variaciones-practica-medica/>
372. Horwitz LI, Lin Z, Herrin J, Bernheim S, Drye EE, Krumholz HM, et al. Association of hospital volume with readmission rates: a retrospective cross-sectional study. *BMJ*. 2015;350:h447.
373. Sasaki N, Kunisawa S, Otsubo T, Ikai H, Fushimi K, Yasumura Y, et al. The relationship between the number of cardiologists and clinical practice

- patterns in acute heart failure: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2014;4:e005988.
374. Ross JS, Normand ST, Wang Y, Ko DT, Chen J, Drye EE, et al. Hospital Volume and 30-Day Mortality for Three Common Medical Conditions. *N Eng J Med*. 2010;362:1110-8.
  375. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000;83:505-10.
  376. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
  377. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999;159:29-34.
  378. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23:1861-6.
  379. Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Molero E, De Teresa Galván E. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España: ¿existe una paradoja andaluza? *Rev Clin Esp*. 2006;206:276-7.
  380. Casado J, Montero M, Formiga F. for RICA investigators. Renal function in patients with heart failure: prognostic value. *Rev Clin Esp*. 2012;212:119-26.
  381. Conde-Martel A, Formiga F, Pérez-Bocanegra C, Armengou-Arxé A, Muela-Molinero A, Sánchez-Sánchez C, et al. Clinical characteristic and one year survival in heart failure more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med*. 2013;24:339-45.
  382. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, et al. Charlson comorbidity index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing*. 2009;38:734-40.
  383. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429-36.
  384. Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Alberio MJ. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:219-26.

385. Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M, et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:972-6.
386. Jiménez-Navarro MF, Muñoz García AJ, García-Pinilla JM, Gómez Hernández G, Gómez-Doblas JJ, De Teresa Galván E. Evolución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en Andalucía en la última década. *Rev Clin Esp.* 2006;206:474-6.
387. Antoñanzas Villar F, Antón Botella F, Juárez Castelló CA, Echevarría Echarri L. Costes de la insuficiencia cardíaca crónica en España. *An Med Interna.* 1997;14:9-14.
388. Miró O, Gil V, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Llorens P. Multicentric investigation of survival after Spanish emergency department discharge for acute heart failure. *Eur J Emerg Med.* 2012;19:153-60.
389. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1259-1267.
390. Graziani G, Pini D, Oldani S, Cucchiari D, Podestà MA, Badalamenti S. Renal dysfunction in acute congestive heart failure: a common problem for cardiologists and nephrologists. *Heart Fail Rev.* 2014;19:699-708.
391. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation.* 2012;126:501-6.
392. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims; a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1975-96.
393. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary? the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:121-6.
394. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.

395. Llorens P, Manito Lorite N, Manzano Espinosa L, Martín-Sánchez FJ, Comín Colet J, Formiga F, et al. Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2015;27:245-66.
396. Juan A, Salazar A, Alvarez A, Perez JR, Garcia L, Corbella X. Effectiveness and safety of an emergency department short-stay unit as an alternative to standard inpatient hospitalisation. *Emerg Med J*. 2006;23:833-7.
397. Muñoz Rivas N, Méndez Bailón M, Conthe Gutiérrez P, Audibert Mena L. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en una unidad de corta estancia: estancia media, frecuencia y factores de reingreso. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:516-7.
398. Peacock WF 4th, Young J, Collins S, Diercks D, Emerman C. Heart failure observation units: optimizing care. *Ann Emerg Med*. 2006;47:22-33.
399. Martín-Sánchez FJ, Marino-Genicio R, Rodríguez-Adrada E, Jacob J, Herrero P, Miró O, et al. El manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias hospitalarios españoles en función de la edad. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:715-20.
400. Pascual I, López-Otero D, Muñoz-García AJ, H. Alonso-Briales J, Avanzas P, Morís C. Seguridad y eficacia del implante valvular aórtico transcatóter en pacientes nonagenarios. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:583-4.
401. Chivite D, Franco J, Formiga F. Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:237-46.
402. Martínez-Sellés M. Sex, lies and heart failure. Conceptual mistakes in classification and epidemiology. *Ital Heart J*. 2005;6:66-72.
403. Jackson CF, Wenger NK. Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:697-712.
404. Martín-Sánchez FJ, Fernández Alonso C, Gil Gregorio P. Puntos clave en la asistencia al anciano frágil en Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:24-9.
405. Martín FJ, Herrero P, Llorens Soriano P, Gil V. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España: por una foto más global. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:334-5.
406. Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Factores pronósticos a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:757-64.
407. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26:1653-9.



408. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
409. Cleland JG, Cohen-Solal A, Cosín Aguilar J, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002;360:1631-9.
410. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardiaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785-93.
411. Anguita M, Comin-Colet J, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro M, Manzano L; Investigators of the VIDA-IC Study. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida: situación actual en España. Resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:769-70.
412. González-García A, Montero Pérez-Barquero M, Formiga F, González-Juanatey JR, Quesada MA, Epelde F, et al. ¿Se ha incrementado el uso de bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca en medicina interna? Implicaciones pronósticas: registro RICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:196-202.
413. Garcia-Moll X, Fácila L, Conthe P, Zapata A, Artigas R, Bertomeu V, et al. ¿Cómo se usan los bloqueadores beta en España? Análisis de las limitaciones para su uso en medicina interna y cardiología: estudio CHARACTER-BETA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:883-90.
414. Verdú Rotellar JM, Barroso A, Bernáldez MJ, Domínguez M, Pie M, Sancho F, et al. Betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca estable en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1141-8.
415. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:234-9.
416. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161:1024-30.
417. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171:550-6.

418. Peña-Gil C y Comín-Colet J. Integración de ámbitos asistenciales. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:21C-9C.
419. Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, Starfield BH, Adair CE, McKendry R. Continuity of care: a multidisciplinary review. *BMJ.* 2003;327:1219-21.
420. Albert NM, Barnason S, Deswal A, Hernandez A, Kociol R, Lee E, et al. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2015;8:384-409.
421. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol.* 2007;120:237-41.
422. Lupón J, Januzzi JL, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Bayes-Genis A. Validación de la Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator en una cohorte de Boston. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:80-1.
423. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:818-27.
424. Clark R, Inglis S, McAlister F, Cleland J, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:942-51.
425. Van der Wal MH, Van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2010;31:1486-93.
426. Suri S, Hernandez A, Usmani A, Rajamanickam A. Post discharge management programs for elderly heart failure patients: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55;A129.E1208.
427. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, et al. Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca: resultados del programa asistencial UMIPIC. *Rev Clin Esp.* 2015 Aug 21. [Epub ahead of print].
428. Naylor M, Brooten D, Jones R, Lavizzo-Mourey R, Mezey M, Pauly M. Comprehensive discharge planning for the hospitalized elderly: A randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 1994;120:999-1006.
429. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360:1418-28.

430. Eapen ZJ, Reed SD, Curtis LH, Hernandez AF, Peterson ED. Do heart failure disease management programs make financial sense under a bundled payment system? *Am Heart J*. 2011;161:916-22.
431. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Thompson JW, Elma M, et al. Contemporary evidence about hospital strategies for reducing 30-day readmissions: a national study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:607-14.
432. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:444-50.
433. López-Sendón J, et al. Indicadores de calidad en Cardiología. Principales indicadores para medir la calidad de los resultados (indicadores de resultados) y parámetros de calidad relacionados con mejores resultados en la práctica clínica (indicadores de práctica asistencial). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón): Declaración de posicionamiento de consenso de SEC/SECTCV. *Rev Esp Cardiol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.005>



## 12. ANEXO 1

---

1. Edad.
2. Sexo.
3. Insuficiencia cardiaca. ICE-9-MC: 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11, 404.91, 415.0, 416.0, 416.1, 416.8, 416.9, 417.0, 417.1, 417.8, 417.9, 425.0, 425.1, 425.2, 425.3, 425.4, 425.5, 425.7, 425.8, 425.9, 428.0, 428.1, 428.20, 428.21, 428.22, 428.23, 428.30, 428.31, 428.32, 428.33, 428.40, 428.41, 428.42, 428.43, 428.9, 429.0, 429.1
4. Infarto agudo de miocardio. ICE-9-MC: 410.01, 410.11, 410.21, 410.31, 410.41, 410.51, 410.61, 410.71, 410.81, 410.91, 429.5, 429.6
5. Otras formas agudas y subagudas de cardiopatía isquémica. ICE-9-MC: 410.00, 410.02, 410.10, 410.12, 410.20, 410.22, 410.30, 410.32, 410.40, 410.42, 410.50, 410.52, 410.60, 410.62, 410.70, 410.72, 410.80, 410.82, 410.90, 410.92, 411.0, 411.1, 411.81, 411.89
6. Cardiopatía isquémica crónica. CIE-9-MC: 412, 413.0, 413.1, 413.9, 414.00, 414.01, 414.02, 414.03, 414.04, 414.05, 414.06, 414.07, 414.10, 414.11, 414.12, 414.19, 414.2, 414.8, 414.9, 746.85
7. Insuficiencia cardio-respiratoria y Shock. CIE-9-MC: 427.41, 427.42, 427.5, 518.4, 518.5, 518.81, 518.82, 518.83, 518.84, 785.50, 785.51, 798.0, 798.1, 798.2, 798.9, 799.0, 799.01, 799.02
8. Enfermedad cardiaca valvular y reumática. CIE-9-MC: 390, 391.0, 391.1, 391.2, 391.8, 391.9, 392.0, 392.9, 393, 394.0, 394.1, 394.2, 394.9, 395.0, 395.1, 395.2, 395.9, 396.0, 396.1, 396.2, 396.3, 396.8, 396.9, 397.0, 397.1, 397.9, 398.0, 398.90, 398.91, 398.99, 424.0, 424.1, 424.2, 424.3, 424.90, 424.91, 424.99, 746.00, 746.02, 746.09, 746.1, 746.2, 746.3, 746.4, 746.5, 746.6, 747.10, 747.11, 747.20, 747.21, 747.22, 747.29
9. Hipertensión. CIE-9-MC: 403.00, 403.10, 403.90, 404.00, 404.10, 404.90, 437.2, 401.0, 401.1, 401.9, 405.01, 405.09, 405.11, 405.19, 405.91, 405.99
10. Ictus. CIE-9-MC: 094.87, 430, 431, 432.0, 432.1, 432.9, 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434.01, 434.11, 434.91, 436
11. Insuficiencia renal. CIE-9-MC: 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9, 585, 585.1, 585.2, 585.3, 585.4, 585.5, 585.6, 585.9, 586, 753.14
12. EPOC. CIE-9-MC: 491.0, 491.1, 491.20, 491.21, 491.22, 491.8, 491.9, 492.0, 492.8, 493.20, 493.21, 493.22, 496, 518.1, 518.2
13. Neumonía. CIE-9-MC: 482.0, 482.1, 482.40, 482.41, 482.49, 482.81, 482.82, 482.83, 482.84, 482.89, 507.0, 507.1, 507.8, 003.22, 006.4, 020.3, 020.4, 020.5, 021.2, 022.1, 039.1, 114.0, 114.4, 114.5, 115.05, 115.15, 115.95, 121.2, 122.1, 130.4, 481, 482.2, 482.30, 482.31, 482.32, 482.39, 484.6, 484.7, 510.0, 510.9, 513.0, 513.1, 052.1, 055.1, 073.0, 079.81, 079.82, 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9, 482.9, 483.0, 483.1, 483.8, 484.3, 484.5, 484.8, 485, 486, 487.0, 511.0, 514
14. Diabetes mellitus (DM) y complicaciones de la DM. CIE-9-MC: 250.40, 250.41, 250.42, 250.43, 250.70, 250.71, 250.72, 250.73, 250.60, 250.61, 250.62, 250.63,

- 250.80, 250.81, 250.82, 250.83, 250.10, 250.11, 250.12, 250.13, 250.20, 250.21, 250.22, 250.23, 250.30, 250.31, 250.32, 250.33, 250.50, 250.51, 250.52, 250.53, 250.90, 250.91, 250.92, 250.93, 250.00, 250.01, 250.02, 250.03, V58.67, 362.01, 362.03, 362.04, 362.05, 362.06, 362.07, 362.10, 362.11, 362.12, 362.13, 362.14, 362.15, 362.16, 362.17, 362.18, 362.21, 362.29, 362.30, 362.31, 362.32, 362.33, 362.34, 362.35, 362.36, 362.37, 362.81, 362.83
15. Malnutrición proteico-calórica. CIE-9-MC: 260, 261, 262, 263.0, 263.1, 263.2, 263.8, 263.9, 799.4
16. Demencia y senilidad. CIE-9-MC: 046.0, 046.1, 046.2, 046.3, 046.8, 046.9, 290.0, 290.10, 290.11, 290.12, 290.13, 290.20, 290.21, 290.3, 290.40, 290.41, 290.42, 290.43, 290.8, 290.9, 294.0, 294.10, 294.11, 294.8, 294.9, 330.0, 330.1, 330.2, 330.3, 330.8, 330.9, 331.0, 331.11, 331.19, 331.2, 331.3, 331.4, 331.5, 331.7, 331.81, 331.82, 331.83, 331.89, 331.9, 310.0, 310.1, 310.2, 310.8, 310.9, 348.0, 348.2, 348.8, 348.9, 349.2, 349.81, 349.89, 349.9, 797
17. Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional. CIE-9-MC: 335.0, 335.10, 335.11, 335.19, 335.20, 335.21, 335.22, 335.23, 335.24, 335.29, 335.8, 335.9, 343.2, 344.00, 344.01, 344.02, 344.03, 344.04, 344.09, 344.81, 806.01, 806.06, 806.11, 806.16, 952.01, 952.06, 343.0, 344.1, 806.21, 806.26, 806.31, 806.36, 952.11, 952.16, 334.0, 334.1, 334.2, 334.3, 334.4, 334.8, 334.9, 336.0, 336.1, 336.2, 336.3, 336.8, 336.9, 344.60, 344.61, 740.0, 740.1, 740.2, 741.00, 741.01, 741.02, 741.03, 741.90, 741.91, 741.92, 741.93, 742.0, 742.1, 742.2, 742.3, 742.4, 742.51, 742.53, 742.59, 742.8, 742.9, 806.00, 806.02, 806.03, 806.04, 806.05, 806.07, 806.08, 806.09, 806.10, 806.12, 806.13, 806.14, 806.15, 806.17, 806.18, 806.19, 806.20, 806.22, 806.23, 806.24, 806.25, 806.27, 806.28, 806.29, 806.30, 806.32, 806.33, 806.34, 806.35, 806.37, 806.38, 806.39, 806.4, 806.5, 806.60, 806.61, 806.62, 806.69, 806.70, 806.71, 806.72, 806.79, 806.8, 806.9, 907.2, 952.00, 952.02, 952.03, 952.04, 952.05, 952.07, 952.08, 952.09, 952.10, 952.12, 952.13, 952.14, 952.15, 952.17, 952.18, 952.19, 952.2, 952.3, 952.4, 952.8, 952.9, 342.00, 342.01, 342.02, 342.10, 342.11, 342.12, 342.80, 342.81, 342.82, 342.90, 342.91, 342.92, 343.1, 343.4, 438.20, 438.21, 438.22, 333.71, 343.3, 343.8, 343.9, 344.2, 344.30, 344.31, 344.32, 344.40, 344.41, 344.42, 344.5, 344.89, 344.9, 438.30, 438.31, 438.32, 438.40, 438.41, 438.42, 438.50, 438.51, 438.52, 438.53, 368.46, 368.47, 438.0, 438.10, 438.11, 438.12, 438.19, 438.6, 438.7, 438.81, 438.83, 438.84, 438.85, 781.8, 784.3, 353.6, 905.9, 997.60, 997.61, 997.62, 997.69, V49.70, V49.71, V49.72, V49.73, V49.74, V49.75, V49.76, V49.77, V52.1, V49.60, V49.61, V49.62, V49.63, V49.64, V49.65, V49.66, V49.67, V52.0
18. Enfermedad vascular periférica. CIE-9-MC: 040.0, 415.11, 415.12, 415.19, 440.23, 440.24, 441.00, 441.01, 441.02, 441.03, 441.1, 441.3, 441.5, 441.6, 443.21, 443.22, 443.23, 443.24, 443.29, 444.0, 444.1, 444.21, 444.22, 444.81, 444.89, 444.9, 445.01, 445.02, 445.81, 445.89, 449, 557.0, 593.81, 785.4, 440.0, 440.1, 440.20, 440.21, 440.22, 440.29, 440.30, 440.31, 440.32, 440.4, 441.2, 441.4, 441.7, 441.9, 442.0, 442.1, 442.2, 442.3, 442.81, 442.82, 442.83, 442.84, 442.89, 442.9, 443.1, 443.81, 443.82, 443.89, 443.9, 447.0, 447.1, 447.2, 447.3, 447.4, 447.5, 447.6, 447.8, 447.9, 448.0, 451.11, 451.19, 451.81, 451.83, 453.0, 453.2, 453.3, 453.40, 453.41, 453.42, 453.8, 557.1, 557.9

19. Cáncer metastático, leucemia aguda, y otros cánceres graves. CIE-9-MC: 196.0, 196.1, 196.2, 196.3, 196.5, 196.6, 196.8, 196.9, 197.0, 197.1, 197.2, 197.3, 197.4, 197.5, 197.6, 197.7, 197.8, 198.0, 198.1, 198.2, 198.3, 198.4, 198.5, 198.6, 198.7, 198.81, 198.82, 198.89, 199.0, 204.00, 204.01, 205.00, 205.01, 206.00, 206.01, 207.00, 207.01, 208.00, 208.01, 150.0, 150.1, 150.2, 150.3, 150.4, 150.5, 150.8, 150.9, 151.0, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.8, 151.9, 152.0, 152.1, 152.2, 152.3, 152.8, 152.9, 155.0, 155.1, 155.2, 156.0, 156.1, 156.2, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.8, 157.9, 158.0, 158.8, 158.9, 162.0, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.8, 163.9, 205.10, 205.11, 205.20, 205.21, 205.30, 205.31, 205.80, 205.81, 205.90, 205.91, 206.10, 206.11, 206.20, 206.21, 206.80, 206.81, 206.90, 206.91, 207.10, 207.11, 207.20, 207.21, 207.80, 207.81
20. Traumatismo en el último año. CIE-9-MC: 800.03, 800.04, 800.05, 800.13, 800.14, 800.15, 800.23, 800.24, 800.25, 800.33, 800.34, 800.35, 800.43, 800.44, 800.45, 800.53, 800.54, 800.55, 800.63, 800.64, 800.65, 800.73, 800.74, 800.75, 800.83, 800.84, 800.85, 800.93, 800.94, 800.95, 801.03, 801.04, 801.05, 801.13, 801.14, 801.15, 801.23, 801.24, 801.25, 801.33, 801.34, 801.35, 801.43, 801.44, 801.45, 801.53, 801.54, 801.55, 801.63, 801.64, 801.65, 801.73, 801.74, 801.75, 801.83, 801.84, 801.85, 801.93, 801.94, 801.95, 803.03, 803.04, 803.05, 803.13, 803.14, 803.15, 803.23, 803.24, 803.25, 803.33, 803.34, 803.35, 803.43, 803.44, 803.45, 803.53, 803.54, 803.55, 803.63, 803.64, 803.65, 803.73, 803.74, 803.75, 803.83, 803.84, 803.85, 803.93, 803.94, 803.95, 804.03, 804.04, 804.05, 804.13, 804.14, 804.15, 804.23, 804.24, 804.25, 804.33, 804.34, 804.35, 804.43, 804.44, 804.45, 804.53, 804.54, 804.55, 804.63, 804.64, 804.65, 804.73, 804.74, 804.75, 804.83, 804.84, 804.85, 804.93, 804.94, 804.95, 851.03, 851.04, 851.05, 851.13, 851.14, 851.15, 851.23, 851.24, 851.25, 851.33, 851.34, 851.35, 851.43, 851.44, 851.45, 851.53, 851.54, 851.55, 851.63, 851.64, 851.65, 851.73, 851.74, 851.75, 851.83, 851.84, 851.85, 851.93, 851.94, 851.95, 852.03, 852.04, 852.05, 852.13, 852.14, 852.15, 852.23, 852.24, 852.25, 852.33, 852.34, 852.35, 852.43, 852.44, 852.45, 852.53, 852.54, 852.55, 853.03, 853.04, 853.05, 853.13, 853.14, 853.15, 854.03, 854.04, 854.05, 854.13, 854.14, 854.15, 800.00, 800.01, 800.02, 800.06, 800.09, 800.10, 800.11, 800.12, 800.16, 800.19, 800.20, 800.21, 800.22, 800.26, 800.29, 800.30, 800.31, 800.32, 800.36, 800.39, 800.40, 800.41, 800.42, 800.46, 800.49, 800.50, 800.51, 800.52, 800.56, 800.59, 800.60, 800.61, 800.62, 800.66, 800.69, 800.70, 800.71, 800.72, 800.76, 800.79, 800.80, 800.81, 800.82, 800.86, 800.89, 800.90, 800.91, 800.92, 800.96, 800.99, 801.00, 801.01, 801.02, 801.06, 801.09, 801.10, 801.11, 801.12, 801.16, 801.19, 801.20, 801.21, 801.22, 801.26, 801.29, 801.30, 801.31, 801.32, 801.36, 801.39, 801.40, 801.41, 801.42, 801.46, 801.49, 801.50, 801.51, 801.52, 801.56, 801.59, 801.60, 801.61, 801.62, 801.66, 801.69, 801.70, 801.71, 801.72, 801.76, 801.79, 801.80, 801.81, 801.82, 801.86, 801.89, 801.90, 801.91, 801.92, 801.96, 801.99, 802.20, 802.21, 802.22, 802.23, 802.24, 802.25, 802.26, 802.27, 802.28, 802.29, 802.30, 802.31, 802.32, 802.33, 802.34, 802.35, 802.36, 802.37, 802.38, 802.39, 802.4, 802.5, 802.6, 802.7, 802.8, 802.9, 803.00, 803.01, 803.02, 803.06, 803.09, 803.10, 803.11, 803.12, 803.16, 803.19, 803.20, 803.21, 803.22, 803.26, 803.29, 803.30, 803.31, 803.32, 803.36, 803.39,

803.40, 803.41, 803.42, 803.46, 803.49, 803.50, 803.51, 803.52, 803.56, 803.59,  
803.60, 803.61, 803.62, 803.66, 803.69, 803.70, 803.71, 803.72, 803.76, 803.79,  
803.80, 803.81, 803.82, 803.86, 803.89, 803.90, 803.91, 803.92, 803.96, 803.99,  
804.00, 804.01, 804.02, 804.06, 804.09, 804.10, 804.11, 804.12, 804.16, 804.19,  
804.20, 804.21, 804.22, 804.26, 804.29, 804.30, 804.31, 804.32, 804.36, 804.39,  
804.40, 804.41, 804.42, 804.46, 804.49, 804.50, 804.51, 804.52, 804.56, 804.59,  
804.60, 804.61, 804.62, 804.66, 804.69, 804.70, 804.71, 804.72, 804.76, 804.79,  
804.80, 804.81, 804.82, 804.86, 804.89, 804.90, 804.91, 804.92, 804.96, 804.99,  
850.2, 850.3, 850.4, 851.00, 851.01, 851.02, 851.06, 851.09, 851.10, 851.11,  
851.12, 851.16, 851.19, 851.20, 851.21, 851.22, 851.26, 851.29, 851.30, 851.31,  
851.32, 851.36, 851.39, 851.40, 851.41, 851.42, 851.46, 851.49, 851.50, 851.51,  
851.52, 851.56, 851.59, 851.60, 851.61, 851.62, 851.66, 851.69, 851.70, 851.71,  
851.72, 851.76, 851.79, 851.80, 851.81, 851.82, 851.86, 851.89, 851.90, 851.91,  
851.92, 851.96, 851.99, 852.00, 852.01, 852.02, 852.06, 852.09, 852.10, 852.11,  
852.12, 852.16, 852.19, 852.20, 852.21, 852.22, 852.26, 852.29, 852.30, 852.31,  
852.32, 852.36, 852.39, 852.40, 852.41, 852.42, 852.46, 852.49, 852.50, 852.51,  
852.52, 852.56, 852.59, 853.00, 853.01, 853.02, 853.06, 853.09, 853.10, 853.11,  
853.12, 853.16, 853.19, 854.00, 854.01, 854.02, 854.06, 854.09, 854.10, 854.11,  
854.12, 854.16, 854.19, 905.0, 907.0, 850.0, 850.11, 850.12, 850.5, 850.9, 959.01,  
733.14, 733.15, 808.0, 808.1, 808.2, 808.3, 808.41, 808.42, 808.43, 808.49, 808.51,  
808.52, 808.53, 808.59, 808.8, 808.9, 820.00, 820.01, 820.02, 820.03, 820.09,  
820.10, 820.11, 820.12, 820.13, 820.19, 820.20, 820.21, 820.22, 820.30, 820.31,  
820.32, 820.8, 820.9, 821.00, 821.01, 821.10, 821.11, 821.20, 821.21, 821.22,  
821.23, 821.29, 821.30, 821.31, 821.32, 821.33, 821.39, 835.00, 835.01, 835.02,  
835.03, 835.10, 835.11, 835.12, 835.13, 733.11, 733.16, 807.10, 807.11, 807.12,  
807.13, 807.14, 807.15, 807.16, 807.17, 807.18, 807.19, 807.2, 807.3, 807.4, 807.5,  
807.6, 809.0, 809.1, 812.00, 812.01, 812.02, 812.03, 812.09, 812.10, 812.11,  
812.12, 812.13, 812.19, 812.20, 812.21, 812.30, 812.31, 812.40, 812.41, 812.42,  
812.43, 812.44, 812.49, 812.50, 812.51, 812.52, 812.53, 812.54, 812.59, 818.0,  
818.1, 819.0, 819.1, 822.0, 822.1, 823.00, 823.01, 823.02, 823.10, 823.11, 823.12,  
823.20, 823.21, 823.22, 823.30, 823.31, 823.32, 823.40, 823.41, 823.42, 823.80,  
823.81, 823.82, 823.90, 823.91, 823.92, 824.0, 824.1, 824.2, 824.3, 824.4, 824.5,  
824.6, 824.7, 824.8, 824.9, 827.0, 827.1, 828.0, 828.1, 860.0, 860.1, 860.2, 860.3,  
860.4, 860.5, 861.00, 861.01, 861.02, 861.03, 861.10, 861.11, 861.12, 861.13,  
861.20, 861.21, 861.22, 861.30, 861.31, 861.32, 862.0, 862.1, 862.21, 862.22,  
862.29, 862.31, 862.32, 862.39, 862.8, 862.9, 863.0, 863.1, 863.20, 863.21, 863.29,  
863.30, 863.31, 863.39, 863.40, 863.41, 863.42, 863.43, 863.44, 863.45, 863.46,  
863.49, 863.50, 863.51, 863.52, 863.53, 863.54, 863.55, 863.56, 863.59, 863.80,  
863.81, 863.82, 863.83, 863.84, 863.85, 863.89, 863.90, 863.91, 863.92, 863.93,  
863.94, 863.95, 863.99, 864.00, 864.01, 864.02, 864.03, 864.04, 864.05, 864.09,  
864.10, 864.11, 864.12, 864.13, 864.14, 864.15, 864.19, 865.00, 865.01, 865.02,  
865.03, 865.04, 865.09, 865.10, 865.11, 865.12, 865.13, 865.14, 865.19, 866.00,  
866.01, 866.02, 866.03, 866.10, 866.11, 866.12, 866.13, 867.0, 867.1, 867.2, 867.3,  
867.4, 867.5, 867.6, 867.7, 867.8, 867.9, 868.00, 868.01, 868.02, 868.03, 868.04,  
868.09, 868.10, 868.11, 868.12, 868.13, 868.14, 868.19, 869.0, 869.1, 901.0, 901.1,



901.2, 901.3, 901.40, 901.41, 901.42, 901.81, 901.82, 901.83, 901.89, 901.9, 902.0, 902.10, 902.11, 902.19, 902.20, 902.21, 902.22, 902.23, 902.24, 902.25, 902.26, 902.27, 902.29, 902.31, 902.32, 902.33, 902.34, 902.39, 902.40, 902.41, 902.42, 902.49, 902.50, 902.51, 902.52, 902.53, 902.54, 902.55, 902.56, 902.59, 902.81, 902.82, 902.87, 902.89, 902.9, 887.0, 887.1, 887.2, 887.3, 887.4, 887.5, 887.6, 887.7, 895.0, 895.1, 896.0, 896.1, 896.2, 896.3, 897.0, 897.1, 897.2, 897.3, 897.4, 897.5, 897.6, 897.7, 996.90, 996.91, 996.92, 996.93, 996.94, 996.95, 996.96, 996.99, 733.10, 733.12, 733.19, 733.93, 733.94, 733.95, 802.0, 802.1, 807.00, 807.01, 807.02, 807.03, 807.04, 807.05, 807.06, 807.07, 807.08, 807.09, 810.00, 810.01, 810.02, 810.03, 810.10, 810.11, 810.12, 810.13, 811.00, 811.01, 811.02, 811.03, 811.09, 811.10, 811.11, 811.12, 811.13, 811.19, 813.00, 813.01, 813.02, 813.03, 813.04, 813.05, 813.06, 813.07, 813.08, 813.10, 813.11, 813.12, 813.13, 813.14, 813.15, 813.16, 813.17, 813.18, 813.20, 813.21, 813.22, 813.23, 813.30, 813.31, 813.32, 813.33, 813.40, 813.41, 813.42, 813.43, 813.44, 813.45, 813.50, 813.51, 813.52, 813.53, 813.54, 813.80, 813.81, 813.82, 813.83, 813.90, 813.91, 813.92, 813.93, 814.00, 814.01, 814.02, 814.03, 814.04, 814.05, 814.06, 814.07, 814.08, 814.09, 814.10, 814.11, 814.12, 814.13, 814.14, 814.15, 814.16, 814.17, 814.18, 814.19, 815.00, 815.01, 815.02, 815.03, 815.04, 815.09, 815.10, 815.11, 815.12, 815.13, 815.14, 815.19, 816.00, 816.01, 816.02, 816.03, 816.10, 816.11, 816.12, 816.13, 817.0, 817.1, 825.0, 825.1, 825.20, 825.21, 825.22, 825.23, 825.24, 825.25, 825.29, 825.30, 825.31, 825.32, 825.33, 825.34, 825.35, 825.39, 826.0, 826.1, 829.0, 829.1, 830.0, 830.1, 831.00, 831.01, 831.02, 831.03, 831.04, 831.09, 831.10, 831.11, 831.12, 831.13, 831.14, 831.19, 832.00, 832.01, 832.02, 832.03, 832.04, 832.09, 832.10, 832.11, 832.12, 832.13, 832.14, 832.19, 833.00, 833.01, 833.02, 833.03, 833.04, 833.05, 833.09, 833.10, 833.11, 833.12, 833.13, 833.14, 833.15, 833.19, 834.00, 834.01, 834.02, 834.10, 834.11, 834.12, 836.0, 836.1, 836.2, 836.3, 836.4, 836.50, 836.51, 836.52, 836.53, 836.54, 836.59, 836.60, 836.61, 836.62, 836.63, 836.64, 836.69, 837.0, 837.1, 838.00, 838.01, 838.02, 838.03, 838.04, 838.05, 838.06, 838.09, 838.10, 838.11, 838.12, 838.13, 838.14, 838.15, 838.16, 838.19, 839.61, 839.69, 839.71, 839.79, 839.8, 839.9, 840.0, 840.1, 840.2, 840.3, 840.4, 840.5, 840.6, 840.7, 840.8, 840.9, 841.0, 841.1, 841.2, 841.3, 841.8, 841.9, 842.00, 842.01, 842.02, 842.09, 842.10, 842.11, 842.12, 842.13, 842.19, 843.0, 843.1, 843.8, 843.9, 844.0, 844.1, 844.2, 844.3, 844.8, 844.9, 845.00, 845.01, 845.02, 845.03, 845.09, 845.10, 845.11, 845.12, 845.13, 845.19, 846.0, 846.1, 846.2, 846.3, 846.8, 846.9, 847.0, 847.1, 847.2, 847.3, 847.4, 847.9, 848.0, 848.1, 848.2, 848.3, 848.40, 848.41, 848.42, 848.49, 848.5, 848.8, 848.9, 872.00, 872.01, 872.02, 872.10, 872.11, 872.12, 872.61, 872.62, 872.63, 872.64, 872.69, 872.71, 872.72, 872.73, 872.74, 872.79, 872.8, 872.9, 873.0, 873.1, 873.20, 873.21, 873.22, 873.23, 873.29, 873.30, 873.31, 873.32, 873.33, 873.39, 873.40, 873.41, 873.42, 873.43, 873.44, 873.49, 873.50, 873.51, 873.52, 873.53, 873.54, 873.59, 873.60, 873.61, 873.62, 873.63, 873.64, 873.65, 873.69, 873.70, 873.71, 873.72, 873.73, 873.74, 873.75, 873.79, 873.8, 873.9, 874.00, 874.01, 874.02, 874.10, 874.11, 874.12, 874.2, 874.3, 874.4, 874.5, 874.8, 874.9, 875.0, 875.1, 876.0, 876.1, 877.0, 877.1, 878.0, 878.1, 878.2, 878.3, 878.4, 878.5, 878.6, 878.7, 878.8, 878.9, 879.0, 879.1, 879.2, 879.3, 879.4, 879.5, 879.6, 879.7, 879.8, 879.9,

880.00, 880.01, 880.02, 880.03, 880.09, 880.10, 880.11, 880.12, 880.13, 880.19, 880.20, 880.21, 880.22, 880.23, 880.29, 881.00, 881.01, 881.02, 881.10, 881.11, 881.12, 881.20, 881.21, 881.22, 882.0, 882.1, 882.2, 883.0, 883.1, 883.2, 884.0, 884.1, 884.2, 885.0, 885.1, 886.0, 886.1, 890.0, 890.1, 890.2, 891.0, 891.1, 891.2, 892.0, 892.1, 892.2, 893.0, 893.1, 893.2, 894.0, 894.1, 894.2, 900.00, 900.01, 900.02, 900.03, 900.1, 900.81, 900.82, 900.89, 900.9, 903.00, 903.01, 903.02, 903.1, 903.2, 903.3, 903.4, 903.5, 903.8, 903.9, 904.0, 904.1, 904.2, 904.3, 904.40, 904.41, 904.42, 904.50, 904.51, 904.52, 904.53, 904.54, 904.6, 904.7, 904.8, 904.9, 905.1, 905.2, 905.3, 905.4, 905.5, 905.6, 905.7, 905.8, 906.0, 906.1, 906.2, 906.3, 906.4, 906.5, 906.6, 906.7, 906.8, 906.9, 907.1, 907.3, 907.4, 907.5, 907.9, 908.0, 908.1, 908.2, 908.3, 908.4, 908.5, 908.6, 908.9, 909.0, 909.1, 909.2, 909.3, 909.4, 909.5, 909.9, 910.0, 910.1, 910.2, 910.3, 910.4, 910.5, 910.6, 910.7, 910.8, 910.9, 911.0, 911.1, 911.2, 911.3, 911.4, 911.5, 911.6, 911.7, 911.8, 911.9, 912.0, 912.1, 912.2, 912.3, 912.4, 912.5, 912.6, 912.7, 912.8, 912.9, 913.0, 913.1, 913.2, 913.3, 913.4, 913.5, 913.6, 913.7, 913.8, 913.9, 914.0, 914.1, 914.2, 914.3, 914.4, 914.5, 914.6, 914.7, 914.8, 914.9, 915.0, 915.1, 915.2, 915.3, 915.4, 915.5, 915.6, 915.7, 915.8, 915.9, 916.0, 916.1, 916.2, 916.3, 916.4, 916.5, 916.6, 916.7, 916.8, 916.9, 917.0, 917.1, 917.2, 917.3, 917.4, 917.5, 917.6, 917.7, 917.8, 917.9, 918.0, 918.1, 918.2, 918.9, 919.0, 919.1, 919.2, 919.3, 919.4, 919.5, 919.6, 919.7, 919.8, 919.9, 920, 921.0, 921.1, 921.2, 921.3, 921.9, 922.0, 922.1, 922.2, 922.31, 922.32, 922.33, 922.4, 922.8, 922.9, 923.00, 923.01, 923.02, 923.03, 923.09, 923.10, 923.11, 923.20, 923.21, 923.3, 923.8, 923.9, 924.00, 924.01, 924.10, 924.11, 924.20, 924.21, 924.3, 924.4, 924.5, 924.8, 924.9, 925.1, 925.2, 926.0, 926.11, 926.12, 926.19, 926.8, 926.9, 927.00, 927.01, 927.02, 927.03, 927.09, 927.10, 927.11, 927.20, 927.21, 927.3, 927.8, 927.9, 928.00, 928.01, 928.10, 928.11, 928.20, 928.21, 928.3, 928.8, 928.9, 929.0, 929.9, 959.09, 959.11, 959.12, 959.13, 959.14, 959.19, 959.2, 959.3, 959.4, 959.5, 959.6, 959.7, 959.8, 959.9, E80.00, E80.01, E80.02, E80.03, E80.08, E80.09, E80.10, E80.11, E80.12, E80.13, E80.18, E80.19, E80.20, E80.21, E80.22, E80.23, E80.28, E80.29, E80.30, E80.31, E80.32, E80.33, E80.38, E80.39, E80.40, E80.41, E80.42, E80.43, E80.48, E80.49, E80.50, E80.51, E80.52, E80.53, E80.58, E80.59, E80.60, E80.61, E80.62, E80.63, E80.68, E80.69, E80.70, E80.71, E80.72, E80.73, E80.78, E80.79, E81.00, E81.01, E81.02, E81.03, E81.04, E81.05, E81.06, E81.07, E81.08, E81.09, E81.10, E81.11, E81.12, E81.13, E81.14, E81.15, E81.16, E81.17, E81.18, E81.19, E81.20, E81.21, E81.22, E81.23, E81.24, E81.25, E81.26, E81.27, E81.28, E81.29, E81.30, E81.31, E81.32, E81.33, E81.34, E81.35, E81.36, E81.37, E81.38, E81.39, E81.40, E81.41, E81.42, E81.43, E81.44, E81.45, E81.46, E81.47, E81.48, E81.49, E81.50, E81.51, E81.52, E81.53, E81.54, E81.55, E81.56, E81.57, E81.58, E81.59, E81.60, E81.61, E81.62, E81.63, E81.64, E81.65, E81.66, E81.67, E81.68, E81.69, E81.70, E81.71, E81.72, E81.73, E81.74, E81.75, E81.76, E81.77, E81.78, E81.79, E81.80, E81.81, E81.82, E81.83, E81.84, E81.85, E81.86, E81.87, E81.88, E81.89, E81.90, E81.91, E81.92, E81.93, E81.94, E81.95, E81.96, E81.97, E81.98, E81.99, E82.00, E82.01, E82.02, E82.03, E82.04, E82.05, E82.06, E82.07, E82.08, E82.09, E82.10, E82.11, E82.12, E82.13, E82.14, E82.15, E82.16, E82.17, E82.18, E82.19, E82.20, E82.21, E82.22, E82.23, E82.24, E82.25, E82.26, E82.27, E82.28, E82.29, E82.30, E82.31, E82.32, E82.33,

E82.34, E82.35, E82.36, E82.37, E82.38, E82.39, E82.40, E82.41, E82.42, E82.43, E82.44, E82.45, E82.46, E82.47, E82.48, E82.49, E82.50, E82.51, E82.52, E82.53, E82.54, E82.55, E82.56, E82.57, E82.58, E82.59, E82.60, E82.61, E82.62, E82.63, E82.64, E82.68, E82.69, E82.70, E82.72, E82.73, E82.74, E82.78, E82.79, E82.80, E82.82, E82.84, E82.88, E82.89, E82.90, E82.94, E82.98, E82.99, E83.00, E83.01, E83.02, E83.03, E83.04, E83.05, E83.06, E83.08, E83.09, E83.10, E83.11, E83.12, E83.13, E83.14, E83.15, E83.16, E83.18, E83.19, E83.20, E83.21, E83.22, E83.23, E83.24, E83.25, E83.26, E83.28, E83.29, E83.30, E83.31, E83.32, E83.33, E83.34, E83.35, E83.36, E83.38, E83.39, E83.40, E83.41, E83.42, E83.43, E83.44, E83.45, E83.46, E83.48, E83.49, E83.50, E83.51, E83.52, E83.53, E83.54, E83.55, E83.56, E83.58, E83.59, E83.60, E83.61, E83.62, E83.63, E83.64, E83.65, E83.66, E83.68, E83.69, E83.70, E83.71, E83.72, E83.73, E83.74, E83.75, E83.76, E83.78, E83.79, E83.80, E83.81, E83.82, E83.83, E83.84, E83.85, E83.86, E83.88, E83.89, E84.00, E84.01, E84.02, E84.03, E84.04, E84.05, E84.06, E84.07, E84.08, E84.09, E84.10, E84.11, E84.12, E84.13, E84.14, E84.15, E84.16, E84.17, E84.18, E84.19, E84.26, E84.27, E84.28, E84.29, E84.30, E84.31, E84.32, E84.33, E84.34, E84.35, E84.36, E84.37, E84.38, E84.39, E84.40, E84.41, E84.42, E84.43, E84.44, E84.45, E84.46, E84.47, E84.48, E84.49, E84.50, E84.58, E84.59, E84.6, E84.7, E84.8, E84.90, E84.91, E84.92, E84.93, E84.94, E84.95, E84.96, E84.97, E84.98, E84.99, E88.00, E88.01, E88.09, E88.10, E88.11, E88.2, E88.30, E88.31, E88.32, E88.39, E88.40, E88.41, E88.42, E88.43, E88.44, E88.45, E88.46, E88.49, E88.50, E88.51, E88.52, E88.53, E88.54, E88.59, E88.60, E88.69, E88.7, E88.80, E88.81, E88.88, E88.89, E89.00, E89.01, E89.02, E89.03, E89.08, E89.09, E89.10, E89.11, E89.12, E89.13, E89.18, E89.19, E89.2, E89.30, E89.31, E89.32, E89.38, E89.39, E89.4, E89.5, E89.6, E89.7, E89.80, E89.81, E89.9, E90.00, E90.01, E90.09, E90.10, E90.11, E90.18, E90.19, E90.20, E90.21, E90.22, E90.28, E90.29, E90.3, E90.40, E90.41, E90.42, E90.43, E90.49, E90.50, E90.51, E90.52, E90.53, E90.54, E90.55, E90.56, E90.57, E90.58, E90.59, E90.60, E90.61, E90.62, E90.63, E90.64, E90.65, E90.68, E90.69, E90.7, E90.80, E90.81, E90.82, E90.83, E90.84, E90.88, E90.89, E90.90, E90.91, E90.92, E90.93, E90.94, E90.98, E90.99, E91.00, E91.01, E91.02, E91.03, E91.04, E91.08, E91.09, E91.1, E91.2, E91.30, E91.31, E91.32, E91.33, E91.38, E91.39, E91.4, E91.5, E91.6, E91.70, E91.71, E91.72, E91.73, E91.74, E91.75, E91.76, E91.77, E91.78, E91.79, E91.8, E91.90, E91.91, E91.92, E91.93, E91.94, E91.95, E91.96, E91.97, E91.98, E91.99, E92.00, E92.01, E92.02, E92.03, E92.04, E92.05, E92.08, E92.09, E92.10, E92.11, E92.18, E92.19, E92.20, E92.21, E92.22, E92.23, E92.24, E92.25, E92.28, E92.29, E92.30, E92.31, E92.32, E92.38, E92.39, E92.40, E92.41, E92.42, E92.48, E92.49, E92.50, E92.51, E92.52, E92.58, E92.59, E92.60, E92.61, E92.62, E92.63, E92.64, E92.65, E92.68, E92.69, E92.7, E92.80, E92.81, E92.82, E92.83, E92.84, E92.85, E92.88, E92.89, E92.90, E92.91, E92.92, E92.93, E92.94, E92.95, E92.98, E92.99, E96.00, E96.01, E96.1, E96.20, E96.21, E96.22, E96.29, E96.3, E96.4, E96.50, E96.51, E96.52, E96.53, E96.54, E96.55, E96.56, E96.57, E96.58, E96.59, E96.6, E96.71, E96.73, E96.74, E96.75, E96.76, E96.77, E96.78, E96.79, E96.80, E96.81, E96.82, E96.83, E96.84, E96.85, E96.86, E96.87, E96.88, E96.89, E96.9, E97.0, E97.1, E97.2, E97.3, E97.4, E97.5, E97.6, E97.7, E97.8, E97.90, E97.91, E97.92, E97.93, E97.94, E97.95, E97.96, E97.97, E97.98, E97.99,

E98.00, E98.01, E98.02, E98.03, E98.04, E98.05, E98.06, E98.07, E98.08, E98.09,  
E98.10, E98.11, E98.18, E98.20, E98.21, E98.28, E98.29, E98.30, E98.31, E98.38,  
E98.39, E98.4, E98.50, E98.51, E98.52, E98.53, E98.54, E98.55, E98.56, E98.57,  
E98.6, E98.70, E98.71, E98.72, E98.79, E98.80, E98.81, E98.82, E98.83, E98.84,  
E98.85, E98.86, E98.87, E98.88, E98.89, E98.9, E99.00, E99.09, E99.10, E99.11,  
E99.12, E99.13, E99.19, E99.2, E99.3, E99.4, E99.5, E99.6, E99.70, E99.71, E99.72,  
E99.78, E99.79, E99.8, E99.90, E99.91



## 13. ANEXO 2

---

1. Edad.
2. Sexo.
3. Historia previa de bypass. ICD-9-CM: V45.81, 36.10-36.16
4. Insuficiencia cardio-respiratoria y shock. CIE-9-MC: 359.0, 359.1, 359.21
5. Insuficiencia cardiaca. CIE-9-MC: 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11, 404.91, 415.0, 416.0, 416.1, 416.8, 416.9, 417.0, 417.1, 417.8, 417.9, 425.0, 425.1, 425.2, 425.3, 425.4, 425.5, 425.7, 425.8, 425.9, 428.0, 428.1, 428.20, 428.21, 428.22, 428.23, 428.30, 428.31, 428.32, 428.33, 428.40, 428.41, 428.42, 428.43, 428.9, 429.0, 429.1
6. Síndrome coronario agudo. CIE-9-MC: 410.01, 410.11, 410.21, 410.31, 410.41, 410.51, 410.61, 410.71, 410.81, 410.91, 429.5, 429.6, 410.00, 410.02, 410.10, 410.12, 410.20, 410.22, 410.30, 410.32, 410.40, 410.42, 410.50, 410.52, 410.60, 410.62, 410.70, 410.72, 410.80, 410.82, 410.90, 410.92, 411.0, 411.1, 411.81, 411.89
7. Aterosclerosis coronaria o angina. CIE-9-MC: 412, 413.0, 413.1, 413.9, 414.00, 414.01, 414.02, 414.03, 414.04, 414.05, 414.06, 414.07, 414.10, 414.11, 414.12, 414.19, 414.2, 414.8, 414.9, 746.85
8. Enfermedad cardiaca valvular y reumática. CIE-9-MC: 390, 391.0, 391.1, 391.2, 391.8, 391.9, 392.0, 392.9, 393, 394.0, 394.1, 394.2, 394.9, 395.0, 395.1, 395.2, 395.9, 396.0, 396.1, 396.2, 396.3, 396.8, 396.9, 397.0, 397.1, 397.9, 398.0, 398.90, 398.91, 398.99, 424.0, 424.1, 424.2, 424.3, 424.90, 424.91, 424.99, 746.00, 746.02, 746.09, 746.1, 746.2, 746.3, 746.4, 746.5, 746.6, 747.10, 747.11, 747.20, 747.21, 747.22, 747.29
9. Arritmias específicas. CIE-9-MC: 426.0, 427.0, 427.1, 427.2, 427.31, 427.32, 427.81, 426.10, 426.11, 426.12, 426.13, 426.2, 426.3, 426.4, 426.50, 426.51, 426.52, 426.53, 426.54, 426.6, 426.7, 426.81, 426.82, 426.89, 426.9, 427.89, 427.9, 746.86
10. Otras enfermedades cardiacas y no especificadas. CIE-9-MC: 427.60, 427.61, 427.69, 429.3, 429.4, 429.71, 429.79, 429.81, 429.82, 429.83, 429.89, 429.9
11. Enfermedad vascular o circulatoria. CIE-9-MC: 040.0, 415.11, 415.12, 415.19, 440.23, 440.24, 441.00, 441.01, 441.02, 441.03, 441.1, 441.3, 441.5, 441.6, 443.21, 443.22, 443.23, 443.24, 443.29, 444.0, 444.1, 444.21, 444.22, 444.81, 444.89, 444.9, 445.01, 445.02, 445.81, 445.89, 449, 557.0, 593.81, 785.4, 440.0, 440.1, 440.20, 440.21, 440.22, 440.29, 440.30, 440.31, 440.32, 440.4, 441.2, 441.4, 441.7, 441.9, 442.0, 442.1, 442.2, 442.3, 442.81, 442.82, 442.83, 442.84, 442.89, 442.9, 443.1, 443.81, 443.82, 443.89, 443.9, 447.0, 447.1, 447.2, 447.3, 447.4, 447.5, 447.6, 447.8, 447.9, 448.0, 451.11, 451.19, 451.81, 451.83, 453.0, 453.2, 453.3, 453.40, 453.41, 453.42, 453.8, 557.1, 557.9, 429.2, 440.8, 440.9, 443.0, 448.1, 448.9, 451.0, 451.2, 451.82, 451.84, 451.89, 451.9, 453.1, 453.9, 454.0, 454.1, 454.2, 454.8, 454.9, 456.3, 456.4, 456.5, 456.6, 456.8, 457.0, 457.1, 457.2, 457.8, 457.9, 458.0, 458.1, 458.21, 458.29, 458.8, 458.9, 459.0, 459.10, 459.11, 459.12, 459.13, 459.19, 459.2, 459.30, 459.31, 459.32, 459.33, 459.39, 459.81, 459.89, 459.9, 759.0, 438.82, 438.89, 438.9

12. Cáncer metastásico y leucemia aguda. CIE-9-MC: 196.0, 196.1, 196.2, 196.3, 196.5, 196.6, 196.8, 196.9, 197.0, 197.1, 197.2, 197.3, 197.4, 197.5, 197.6, 197.7, 197.8, 198.0, 198.1, 198.2, 198.3, 198.4, 198.5, 198.6, 198.7, 198.81, 198.82, 198.89, 199.0, 204.00, 204.01, 205.00, 205.01, 206.00, 206.01, 207.00, 207.01, 208.00, 208.01
13. Cáncer. CIE-9-MC: 150.0, 150.1, 150.2, 150.3, 150.4, 150.5, 150.8, 150.9, 151.0, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.8, 151.9, 152.0, 152.1, 152.2, 152.3, 152.8, 152.9, 155.0, 155.1, 155.2, 156.0, 156.1, 156.2, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.8, 157.9, 158.0, 158.8, 158.9, 162.0, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.8, 163.9, 205.10, 205.11, 205.20, 205.21, 205.30, 205.31, 205.80, 205.81, 205.90, 205.91, 206.10, 206.11, 206.20, 206.21, 206.80, 206.81, 206.90, 206.91, 207.10, 207.11, 207.20, 207.21, 207.80, 207.81, 141.0, 141.1, 141.2, 141.3, 141.4, 141.5, 141.6, 141.8, 141.9, 142.0, 142.1, 142.2, 142.8, 142.9, 143.0, 143.1, 143.8, 143.9, 144.0, 144.1, 144.8, 144.9, 145.0, 145.1, 145.2, 145.3, 145.4, 145.5, 145.6, 145.8, 145.9, 146.0, 146.1, 146.2, 146.3, 146.4, 146.5, 146.6, 146.7, 146.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.2, 147.3, 147.8, 147.9, 148.0, 148.1, 148.2, 148.3, 148.8, 148.9, 149.0, 149.1, 149.8, 149.9, 160.0, 160.1, 160.2, 160.3, 160.4, 160.5, 160.8, 160.9, 161.0, 161.1, 161.2, 161.3, 161.8, 161.9, 164.0, 164.1, 164.2, 164.3, 164.8, 164.9, 165.0, 165.8, 165.9, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 170.9, 171.0, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 176.0, 176.1, 176.2, 176.3, 176.4, 176.5, 176.8, 176.9, 181, 183.0, 183.2, 183.3, 183.4, 183.5, 183.8, 183.9, 191.0, 191.1, 191.2, 191.3, 191.4, 191.5, 191.6, 191.7, 191.8, 191.9, 192.0, 192.1, 192.2, 192.3, 192.8, 192.9, 194.0, 194.3, 194.4, 200.00, 200.01, 200.02, 200.03, 200.04, 200.05, 200.06, 200.07, 200.08, 200.10, 200.11, 200.12, 200.13, 200.14, 200.15, 200.16, 200.17, 200.18, 200.20, 200.21, 200.22, 200.23, 200.24, 200.25, 200.26, 200.27, 200.28, 200.30, 200.31, 200.32, 200.33, 200.34, 200.35, 200.36, 200.37, 200.38, 200.40, 200.41, 200.42, 200.43, 200.44, 200.45, 200.46, 200.47, 200.48, 200.50, 200.51, 200.52, 200.53, 200.54, 200.55, 200.56, 200.57, 200.58, 200.60, 200.61, 200.62, 200.63, 200.64, 200.65, 200.66, 200.67, 200.68, 200.70, 200.71, 200.72, 200.73, 200.74, 200.75, 200.76, 200.77, 200.78, 200.80, 200.81, 200.82, 200.83, 200.84, 200.85, 200.86, 200.87, 200.88, 201.00, 201.01, 201.02, 201.03, 201.04, 201.05, 201.06, 201.07, 201.08, 201.10, 201.11, 201.12, 201.13, 201.14, 201.15, 201.16, 201.17, 201.18, 201.20, 201.21, 201.22, 201.23, 201.24, 201.25, 201.26, 201.27, 201.28, 201.40, 201.41, 201.42, 201.43, 201.44, 201.45, 201.46, 201.47, 201.48, 201.50, 201.51, 201.52, 201.53, 201.54, 201.55, 201.56, 201.57, 201.58, 201.60, 201.61, 201.62, 201.63, 201.64, 201.65, 201.66, 201.67, 201.68, 201.70, 201.71, 201.72, 201.73, 201.74, 201.75, 201.76, 201.77, 201.78, 201.90, 201.91, 201.92, 201.93, 201.94, 201.95, 201.96, 201.97, 201.98, 202.00, 202.01, 202.02, 202.03, 202.04, 202.05, 202.06, 202.07, 202.08, 202.10, 202.11, 202.12, 202.13, 202.14, 202.15, 202.16, 202.17, 202.18, 202.20, 202.21, 202.22, 202.23, 202.24, 202.25, 202.26, 202.27, 202.28, 202.30, 202.31, 202.32, 202.33, 202.34, 202.35, 202.36, 202.37, 202.38, 202.40, 202.41, 202.42, 202.43, 202.44, 202.45, 202.46, 202.47, 202.48, 202.50, 202.51, 202.52, 202.53, 202.54, 202.55, 202.56, 202.57, 202.58, 202.60, 202.61, 202.62, 202.63, 202.64, 202.65, 202.66, 202.67, 202.68, 202.70, 202.71,

- 202.72, 202.73, 202.74, 202.75, 202.76, 202.77, 202.78, 202.80, 202.81, 202.82, 202.83, 202.84, 202.85, 202.86, 202.87, 202.88, 202.90, 202.91, 202.92, 202.93, 202.94, 202.95, 202.96, 202.97, 202.98, 203.00, 203.01, 203.10, 203.11, 203.80, 203.81, 204.10, 204.11, 204.20, 204.21, 204.80, 204.81, 204.90, 204.91, 208.10, 208.11, 208.20, 208.21, 208.80, 208.81, 208.90, 208.91, 153.0, 153.1, 153.2, 153.3, 153.4, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 153.9, 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.8, 159.0, 159.1, 159.8, 159.9, 172.0, 172.1, 172.2, 172.3, 172.4, 172.5, 172.6, 172.7, 172.8, 172.9, 174.0, 174.1, 174.2, 174.3, 174.4, 174.5, 174.6, 174.8, 174.9, 175.0, 175.9, 179, 180.0, 180.1, 180.8, 180.9, 182.0, 182.1, 182.8, 184.0, 184.1, 184.2, 184.3, 184.4, 184.8, 184.9, 185, 186.0, 186.9, 187.1, 187.2, 187.3, 187.4, 187.5, 187.6, 187.7, 187.8, 187.9, 188.0, 188.1, 188.2, 188.3, 188.4, 188.5, 188.6, 188.7, 188.8, 188.9, 189.0, 189.1, 189.2, 189.3, 189.4, 189.8, 189.9, 190.0, 190.1, 190.2, 190.3, 190.4, 190.5, 190.6, 190.7, 190.8, 190.9, 193, 194.1, 194.5, 194.6, 194.8, 194.9, 195.0, 195.1, 195.2, 195.3, 195.4, 195.5, 195.8, 199.1, 225.0, 225.1, 225.2, 225.3, 225.4, 225.8, 225.9, 227.3, 227.4, 228.02, 237.0, 237.1, 237.3, 237.5, 237.6, 237.70, 237.71, 237.72, 237.9, 239.6, 259.2, 759.5, 759.6, 212.0, 212.1, 212.2, 212.3, 212.4, 212.5, 212.6, 212.7, 212.8, 212.9, 231.0, 231.1, 231.2, 231.8, 231.9, 235.6, 235.7, 235.8, 235.9, 239.1, 210.0, 210.1, 210.2, 210.3, 210.4, 210.5, 210.6, 210.7, 210.8, 210.9, 211.0, 211.1, 211.2, 211.3, 211.4, 211.5, 211.6, 211.7, 211.8, 211.9, 223.0, 223.1, 223.2, 223.3, 223.81, 223.89, 223.9, 230.0, 230.1, 230.2, 230.3, 230.4, 230.5, 230.6, 230.7, 230.8, 230.9, 233.7, 233.9, 235.0, 235.1, 235.2, 235.3, 235.4, 235.5, 236.7, 236.90, 236.91, 236.99, 239.0, 239.40
14. Diabetes mellitus o complicaciones de la DM. CIE-9-MC: 250.40, 250.41, 250.42, 250.43, 250.70, 250.71, 250.72, 250.73, 250.60, 250.61, 250.62, 250.63, 250.80, 250.81, 250.82, 250.83, 250.10, 250.11, 250.12, 250.13, 250.20, 250.21, 250.22, 250.23, 250.30, 250.31, 250.32, 250.33, 250.50, 250.51, 250.52, 250.53, 250.90, 250.91, 250.92, 250.93, 250.00, 250.01, 250.02, 250.03, V58.67, 362.02, 379.23, 362.01, 362.03, 362.04, 362.05, 362.06, 362.07, 362.10, 362.11, 362.12, 362.13, 362.14, 362.15, 362.16, 362.17, 362.18, 362.21, 362.29, 362.30, 362.31, 362.32, 362.33, 362.34, 362.35, 362.36, 362.37, 362.81, 362.83
15. Malnutrición proteico-calórica. CIE-9-MC: 260, 261, 262, 263.0, 263.1, 263.2, 263.8, 263.9, 799.4
16. Alteraciones de líquidos, electrolitos, ácido-base. CIE-9-MC: 036.3, 251.0, 252.0, 252.00, 252.01, 252.02, 252.08, 252.1, 252.8, 252.9, 253.0, 253.1, 253.2, 253.3, 253.4, 253.5, 253.6, 253.7, 253.8, 253.9, 254.0, 254.1, 254.8, 254.9, 255.0, 255.10, 255.11, 255.12, 255.13, 255.14, 255.2, 255.3, 255.4, 255.41, 255.42, 255.5, 255.6, 255.8, 255.9, 258.0, 258.01, 258.02, 258.03, 258.1, 258.8, 258.9, 270.0, 270.1, 270.2, 270.3, 270.4, 270.5, 270.6, 270.7, 270.8, 270.9, 271.0, 271.1, 271.4, 271.8, 271.9, 272.7, 273.2, 273.3, 273.4, 275.0, 275.1, 275.3, 277.1, 277.2, 277.3, 277.30, 277.31, 277.39, 277.5, 277.6, 277.7, 277.81, 277.82, 277.83, 277.84, 277.85, 277.86, 277.87, 277.89, 588.81, 276.0, 276.1, 276.2, 276.3, 276.4, 276.5, 276.50, 276.51, 276.52, 276.6, 276.7, 276.8, 276.9
17. Enfermedad hepática o biliar. CIE-9-MC: 456.0, 456.1, 456.20, 456.21, 572.2, 572.3, 572.4, 572.8, 571.2, 571.3, 571.5, 571.6, 070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 571.40, 571.41, 571.49, 006.3, 070.0, 070.20, 070.21, 070.41,



- 070.42, 070.43, 070.49, 070.6, 070.71, 570, 571.1, 572.0, 572.1, 573.4, 070.30, 070.31, 070.51, 070.52, 070.53, 070.59, 070.70, 091.62, 095.3, 122.0, 122.5, 122.8, 130.5, 452, 571.0, 571.8, 571.9, 573.0, 573.2, 573.3, 573.8, 573.9, 574.00, 574.01, 574.10, 574.11, 574.30, 574.31, 574.40, 574.41, 574.50, 574.51, 574.60, 574.61, 574.70, 574.71, 574.80, 574.81, 575.0, 575.10, 575.11, 575.12, 575.2, 575.3, 575.4, 575.5, 575.6, 575.8, 575.9, 576.0, 576.1, 576.2, 576.3, 576.4, 576.5, 576.8, 576.9
18. Úlcera péptica, hemorragia y otras enfermedades gastrointestinales específicas. CIE-9-MC: 003.0, 003.20, 003.29, 003.8, 003.9, 004.0, 004.1, 004.2, 004.3, 004.8, 004.9, 008.00, 008.01, 008.02, 008.03, 008.04, 008.09, 008.1, 008.2, 008.3, 008.41, 008.42, 008.43, 008.44, 008.45, 008.46, 008.47, 008.49, 008.5, 530.20, 530.21, 530.7, 530.82, 531.00, 531.01, 531.30, 531.31, 531.40, 531.41, 531.70, 531.71, 531.90, 531.91, 532.00, 532.01, 532.30, 532.31, 532.40, 532.41, 532.70, 532.71, 532.90, 532.91, 533.00, 533.01, 533.30, 533.31, 533.40, 533.41, 533.70, 533.71, 533.90, 533.91, 534.00, 534.01, 534.30, 534.31, 534.40, 534.41, 534.70, 534.71, 534.90, 534.91, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61, 537.0, 537.3, 537.4, 537.81, 537.83, 537.84, 538, 551.00, 551.01, 551.02, 551.03, 551.1, 551.20, 551.21, 551.29, 551.3, 551.8, 551.9, 552.00, 552.01, 552.02, 552.03, 552.1, 552.20, 552.21, 552.29, 552.3, 552.8, 552.9, 562.02, 562.03, 562.12, 562.13, 568.0, 568.81, 568.82, 568.89, 568.9, 569.5, 569.81, 569.82, 569.84, 569.85, 569.86, 569.89, 578.0, 578.1, 578.9
19. Otras alteraciones gastrointestinales. CIE-9-MC: 455.0, 455.1, 455.2, 455.3, 455.4, 455.5, 455.6, 455.7, 455.8, 455.9, 530.0, 530.10, 530.11, 530.12, 530.19, 530.3, 530.4, 530.5, 530.6, 530.81, 530.83, 530.84, 530.85, 530.89, 530.9, 535.00, 535.10, 535.20, 535.30, 535.40, 535.50, 535.60, 536.0, 536.1, 536.2, 536.3, 536.8, 536.9, 537.1, 537.2, 537.5, 537.6, 537.82, 537.89, 537.9, 550.00, 550.01, 550.02, 550.03, 550.10, 550.11, 550.12, 550.13, 550.90, 550.91, 550.92, 550.93, 553.00, 553.01, 553.02, 553.03, 553.1, 553.20, 553.21, 553.29, 553.3, 553.8, 553.9, 558.1, 558.2, 558.3, 558.9, 562.00, 562.01, 562.10, 562.11, 564.00, 564.01, 564.02, 564.09, 564.1, 564.2, 564.3, 564.4, 564.5, 564.6, 564.7, 564.81, 564.89, 564.9, 565.0, 565.1, 566, 569.0, 569.1, 569.2, 569.3, 569.41, 569.42, 569.43, 569.49, 569.9, 574.20, 574.21, 574.90, 574.91, 750.3, 750.4, 750.7, 750.8, 750.9, 751.0, 751.5, 751.60, 751.62, 751.69, 751.7, 751.8, 751.9, 787.01, 787.02, 787.03, 787.1, 787.3, 787.4, 787.5, 787.7, 787.91, 787.99, 935.0, 935.1, 935.2, 936, 937, 938
20. Alteraciones graves hematológicas. CIE-9-MC: 238.7, 238.72, 238.73, 238.74, 238.75, 282.41, 282.42, 282.60, 282.61, 282.62, 282.63, 282.64, 282.68, 282.69, 283.0, 283.10, 283.11, 283.19, 283.2, 283.9, 284.0, 284.01, 284.09, 284.1, 284.2, 284.8, 284.81, 284.89, 284.9, 286.0, 286.1, 289.52, 517.3
21. Deficiencia de hierro y otras anemias o enfermedades de la sangre. CIE-9-MC: 280.0, 280.1, 280.8, 280.9, 281.0, 281.1, 281.2, 281.3, 281.4, 281.8, 281.9, 285.1, 285.21, 285.22, 285.29, 285.8, 285.9, 288.3, 288.50, 288.51, 288.59, 288.60, 288.61, 288.62, 288.63, 288.64, 288.65, 288.66, 288.69, 288.8, 288.9, 289.0, 289.1, 289.2, 289.3, 289.4, 289.50, 289.51, 289.53, 289.59, 289.6, 289.7, 289.9
22. Demencia y otras alteraciones específicas cerebrales. CIE-9-MC: 046.0, 046.1, 046.2, 046.3, 046.8, 046.9, 290.0, 290.10, 290.11, 290.12, 290.13, 290.20, 290.21, 290.3, 290.40, 290.41, 290.42, 290.43, 290.8, 290.9, 294.0, 294.10, 294.11, 294.8,

- 294.9, 330.0, 330.1, 330.2, 330.3, 330.8, 330.9, 331.0, 331.11, 331.19, 331.2, 331.3, 331.4, 331.5, 331.7, 331.81, 331.82, 331.83, 331.89, 331.9, 310.0, 310.1, 310.2, 310.8, 310.9, 348.0, 348.2, 348.8, 348.9, 349.2, 349.81, 349.89, 349.9, 797
23. Drogas/alcohol abuso/dependencia/psicosis. CIE-9-MC: 291.0, 291.1, 291.2, 291.3, 291.4, 291.5, 291.81, 291.82, 291.89, 291.9, 292.0, 292.11, 292.12, 292.2, 292.81, 292.82, 292.83, 292.84, 292.85, 292.89, 292.9, 303.00, 303.01, 303.02, 303.03, 303.90, 303.91, 303.92, 303.93, 304.00, 304.01, 304.02, 304.03, 304.10, 304.11, 304.12, 304.13, 304.20, 304.21, 304.22, 304.23, 304.30, 304.31, 304.32, 304.33, 304.40, 304.41, 304.42, 304.43, 304.50, 304.51, 304.52, 304.53, 304.60, 304.61, 304.62, 304.63, 304.70, 304.71, 304.72, 304.73, 304.80, 304.81, 304.82, 304.83, 304.90, 304.91, 304.92, 304.93, 305.00, 305.01, 305.02, 305.03, 305.1, 305.20, 305.21, 305.22, 305.23, 305.30, 305.31, 305.32, 305.33, 305.40, 305.41, 305.42, 305.43, 305.50, 305.51, 305.52, 305.53, 305.60, 305.61, 305.62, 305.63, 305.70, 305.71, 305.72, 305.73, 305.80, 305.81, 305.82, 305.83, 305.90, 305.91, 305.92, 305.93
24. Enfermedades psiquiátricas mayores. CIE-9-MC: 295.00, 295.01, 295.02, 295.03, 295.04, 295.05, 295.10, 295.11, 295.12, 295.13, 295.14, 295.15, 295.20, 295.21, 295.22, 295.23, 295.24, 295.25, 295.30, 295.31, 295.32, 295.33, 295.34, 295.35, 295.40, 295.41, 295.42, 295.43, 295.44, 295.45, 295.50, 295.51, 295.52, 295.53, 295.54, 295.55, 295.60, 295.61, 295.62, 295.63, 295.64, 295.65, 295.70, 295.71, 295.72, 295.73, 295.74, 295.75, 295.80, 295.81, 295.82, 295.83, 295.84, 295.85, 295.90, 295.91, 295.92, 295.93, 295.94, 295.95, 296.00, 296.01, 296.02, 296.03, 296.04, 296.05, 296.06, 296.10, 296.11, 296.12, 296.13, 296.14, 296.15, 296.16, 296.20, 296.21, 296.22, 296.23, 296.24, 296.25, 296.26, 296.30, 296.31, 296.32, 296.33, 296.34, 296.35, 296.36, 296.40, 296.41, 296.42, 296.43, 296.44, 296.45, 296.46, 296.50, 296.51, 296.52, 296.53, 296.54, 296.55, 296.56, 296.60, 296.61, 296.62, 296.63, 296.64, 296.65, 296.66, 296.7, 296.80, 296.81, 296.82, 296.89, 296.90, 296.99, 297.0, 297.1, 297.2, 297.3, 297.8, 297.9, E95.00, E95.01, E95.02, E95.03, E95.04, E95.05, E95.06, E95.07, E95.08, E95.09, E95.10, E95.11, E95.18, E95.20, E95.21, E95.28, E95.29, E95.30, E95.31, E95.38, E95.39, E95.4, E95.50, E95.51, E95.52, E95.53, E95.54, E95.55, E95.56, E95.57, E95.59, E95.6, E95.70, E95.71, E95.72, E95.79, E95.80, E95.81, E95.82, E95.83, E95.84, E95.85, E95.86, E95.87, E95.88, E95.89, E95.9, 298.0, 298.1, 298.2, 298.3, 298.4, 298.8, 298.9
25. Depresión. CIE-9-MC: 300.4, 309.1, 311
26. Otras enfermedades psiquiátricas. CIE-9-MC: 300.00, 300.09, 300.5, 300.89, 300.9, 302.0, 302.1, 302.2, 302.3, 302.4, 302.50, 302.51, 302.52, 302.53, 302.6, 302.70, 302.71, 302.72, 302.73, 302.74, 302.75, 302.76, 302.79, 302.81, 302.82, 302.83, 302.84, 302.85, 302.89, 302.9, 306.0, 306.1, 306.2, 306.3, 306.4, 306.50, 306.51, 306.52, 306.53, 306.59, 306.6, 306.7, 306.8, 306.9, 307.0, 307.20, 307.21, 307.22, 307.23, 307.3, 307.40, 307.41, 307.42, 307.43, 307.44, 307.45, 307.46, 307.47, 307.48, 307.49, 307.50, 307.52, 307.53, 307.54, 307.59, 307.6, 307.7, 307.80, 307.89, 307.9, 308.0, 308.1, 308.2, 308.3, 308.4, 308.9, 309.0, 309.21, 309.22, 309.23, 309.24, 309.28, 309.29, 309.3, 309.4, 309.82, 309.83, 309.89, 309.9, 312.00, 312.01, 312.02, 312.03, 312.10, 312.11, 312.12, 312.13, 312.20, 312.21,

- 312.22, 312.23, 312.30, 312.31, 312.32, 312.33, 312.34, 312.35, 312.39, 312.4, 312.81, 312.82, 312.89, 312.9, 316, 799.2
27. Hemiplejia, paraplejia, parálisis, incapacidad funcional. CIE-9-MC: 335.0, 335.10, 335.11, 335.19, 335.20, 335.21, 335.22, 335.23, 335.24, 335.29, 335.8, 335.9, 343.2, 344.00, 344.01, 344.02, 344.03, 344.04, 344.09, 344.81, 806.01, 806.06, 806.11, 806.16, 952.01, 952.06, 343.0, 344.1, 806.21, 806.26, 806.31, 806.36, 952.11, 952.16, 334.0, 334.1, 334.2, 334.3, 334.4, 334.8, 334.9, 336.0, 336.1, 336.2, 336.3, 336.8, 336.9, 344.60, 344.61, 740.0, 740.1, 740.2, 741.00, 741.01, 741.02, 741.03, 741.90, 741.91, 741.92, 741.93, 742.0, 742.1, 742.2, 742.3, 742.4, 742.51, 742.53, 742.59, 742.8, 742.9, 806.00, 806.02, 806.03, 806.04, 806.05, 806.07, 806.08, 806.09, 806.10, 806.12, 806.13, 806.14, 806.15, 806.17, 806.18, 806.19, 806.20, 806.22, 806.23, 806.24, 806.25, 806.27, 806.28, 806.29, 806.30, 806.32, 806.33, 806.34, 806.35, 806.37, 806.38, 806.39, 806.4, 806.5, 806.60, 806.61, 806.62, 806.69, 806.70, 806.71, 806.72, 806.79, 806.8, 806.9, 907.2, 952.00, 952.02, 952.03, 952.04, 952.05, 952.07, 952.08, 952.09, 952.10, 952.12, 952.13, 952.14, 952.15, 952.17, 952.18, 952.19, 952.2, 952.3, 952.4, 952.8, 952.9, 342.00, 342.01, 342.02, 342.10, 342.11, 342.12, 342.80, 342.81, 342.82, 342.90, 342.91, 342.92, 343.1, 343.4, 438.20, 438.21, 438.22, 333.71, 343.3, 343.8, 343.9, 344.2, 344.30, 344.31, 344.32, 344.40, 344.41, 344.42, 344.5, 344.89, 344.9, 438.30, 438.31, 438.32, 438.40, 438.41, 438.42, 438.50, 438.51, 438.52, 438.53, 368.46, 368.47, 438.0, 438.10, 438.11, 438.12, 438.19, 438.6, 438.7, 438.81, 438.83, 438.84, 438.85, 781.8, 784.3, 353.6, 905.9, 997.60, 997.61, 997.62, 997.69, V49.70, V49.71, V49.72, V49.73, V49.74, V49.75, V49.76, V49.77, V52.1, V49.60, V49.61, V49.62, V49.63, V49.64, V49.65, V49.66, V49.67, V52.0.
28. Ictus. CIE-9-MC: 094.87, 430, 431, 432.0, 432.1, 432.9, 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434.01, 434.11, 434.91, 436
29. EPOC. CIE-9-MC: 491.0, 491.1, 491.20, 491.21, 491.22, 491.8, 491.9, 492.0, 492.8, 493.20, 493.21, 493.22, 496, 518.1, 518.2
30. Fibrosis pulmonar y otras enfermedades pulmonares crónicas. CIE-9-MC: 135, 494.0, 494.1, 495.0, 495.1, 495.2, 495.3, 495.4, 495.5, 495.6, 495.7, 495.8, 495.9, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506.0, 506.1, 506.2, 506.3, 506.4, 506.9, 508.0, 508.1, 508.8, 508.9, 515, 516.0, 516.1, 516.2, 516.3, 516.8, 516.9, 517.1, 517.2, 517.8, 518.3, 518.6
31. Asma. CIE-9-MC: 493.00, 493.01, 493.02, 493.10, 493.11, 493.12, 493.81, 493.82, 493.90, 493.91, 493.92
32. Neumonía. CIE-9-MC: 482.0, 482.1, 482.40, 482.41, 482.49, 482.81, 482.82, 482.83, 482.84, 482.89, 507.0, 507.1, 507.8, 003.22, 006.4, 020.3, 020.4, 020.5, 021.2, 022.1, 039.1, 114.0, 114.4, 114.5, 115.05, 115.15, 115.95, 121.2, 122.1, 130.4, 481, 482.2, 482.30, 482.31, 482.32, 482.39, 484.6, 484.7, 510.0, 510.9, 513.0, 513.1, 052.1, 055.1, 073.0, 079.81, 079.82, 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9, 482.9, 483.0, 483.1, 483.8, 484.3, 484.5, 484.8, 485, 486, 487.0, 511.0, 514
33. Enfermedad renal terminal o diálisis. CIE-9-MC: 996.56, 996.68, 996.73, V45.1, V56.0, V56.1, V56.2, V56.31, V56.32, V56.8

34. Insuficiencia renal. CIE-9-MC: 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 584.5, 584.6, 584.7, 584.8, 584.9, 585, 585.1, 585.2, 585.3, 585.4, 585.5, 585.6, 585.9, 586, 753.14
35. Nefritis. CIE-9-MC: 078.6, 580.0, 580.4, 580.81, 580.89, 580.9, 581.0, 581.1, 581.2, 581.3, 581.81, 581.89, 581.9, 582.0, 582.1, 582.2, 582.4, 582.81, 582.89, 582.9, 583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 583.81, 583.89, 583.9
36. Otras enfermedades del tracto urinario. CIE-9-MC: 587, 588.0, 588.1, 588.8, 588.89, 588.9, 589.0, 589.1, 589.9, 593.0, 593.1, 593.2, 593.6, 593.82, 593.89, 593.9, 596.1, 596.2, 596.3, 596.51, 596.52, 596.55, 596.59, 596.6, 596.7, 596.8, 596.9, 599.1, 599.2, 599.3, 599.4, 599.5, 599.7, 599.81, 599.82, 599.83, 599.84, 599.89, 599.9, 753.0, 753.10, 753.11, 753.12, 753.13, 753.15, 753.16, 753.17, 753.19, 753.3, 753.4, 753.5, 753.7, 753.8, 753.9, 939.0, 939.1, 939.2, 939.3, 939.9
37. Úlceras por decúbito o úlceras cutáneas crónicas. CIE-9-MC: 707.0, 707.00, 707.01, 707.02, 707.03, 707.04, 707.05, 707.06, 707.07, 707.09, 707.10, 707.11, 707.12, 707.13, 707.14, 707.15, 707.19, 707.8, 707.9

